

Alfred Kreuzberger* [3] und Silva Daus [4]

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Mainz, Deutschland
Eingegangen am 16. März 1987

Die Umsetzung von 5-Phenyl-2-thiobiuret (**1**) mit α -Chlorcarbonylverbindungen **2** führt zu den *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)harnstoffen (**3**). Unter den neuen Verbindungen finden sich besonders die entzündungshemmende, anthelminthische und trichomonazide Wirksamkeit stark ausgeprägt.

J. Heterocyclic Chem., **25**, 1821 (1988).

In Fortsetzung unserer Untersuchungen von Ringschlußreaktionen an Amidinstrukturen [5] ist in jüngerer Zeit die Entwicklung von Pyrimidinderivaten mit selektiven bioorganischen Eigenschaften, wie antimykotischer [6] und antibakterieller [7] Wirksamkeit, gelungen. Strukturvergleichende Studien stellten dann die auffallende Bedeutung von Fünfringsystemen mit besonderen biochemischen Eigenschaften heraus, wie anthelminthischen Pentafulvenen [8] und entzündungshemmenden 2-Pyrazolin-5-onen [9]. In Anlehnung an die Rolle weiterer Fünfringpartialstrukturen [10,11] in Chemotherapeutika ist nunmehr der Thiazolring in unsere Untersuchungen einbezogen worden. Als Thioanalogon von Amidingruppen ist hier dem 5-Phenyl-2-thiobiuret (**1**) die Funktion der Startkomponente übertragen worden. Zur Ringsynthese wurde die Kondensation von **1** mit α -Halogen-carbonylverbindungen **2** vorgesehen. Insbesondere sollte der Einfluß von Substituenten auf das Wirkungsspektrum untersucht werden.

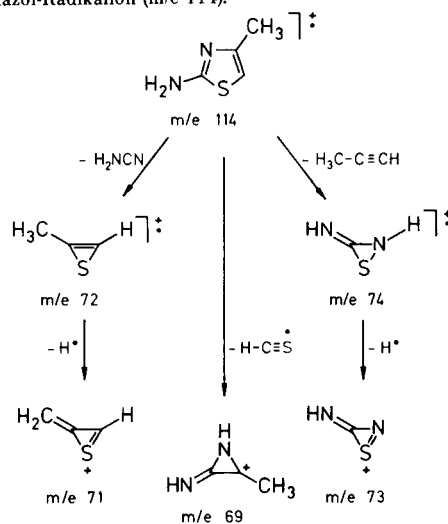
Erste Realisierung hat diese Konzeption in den zu den *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)harnstoffen **3a-b** führenden Umsetzungen von **1** mit Chloraceton (**2a**) und 1,2-Dichloraceton (**2b**) gefunden. Optimale Reaktionsbedingungen beinhalten das Erhitzen der Reaktionsteilnehmer in Ethanol. Aus den hierbei im allgemeinen als Hydrohalogenide anfallenden Endprodukten können in verschiedenen Fällen bereits durch Umkristallisieren in wäßrigem Medium, in anderen Fällen durch Behandeln mit schwachen Alkalien, die freien Basen **3** gewonnen werden. Nach der gleichen Verfahrensweise werden durch Umsetzung von **1** mit den

aromatischen α -Halogen-carbonylverbindungen 2-Chloraceton (**2c**), α -Chlordeoxybenzoin (**2d**) und 2-Brom-4'-nitroacetophenon (**2e**) die korrespondierenden Endprodukte **3c-e** erhalten.

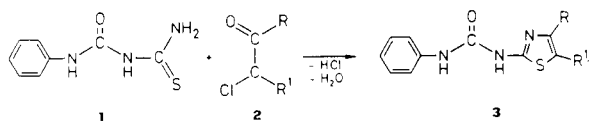
Zur Charakterisierung der neu synthetisierten Verbindungen sind die Daten der IR-, Massen- und Kernresonanzspektroskopie herangezogen worden. Charakteristische und deutlich ausgeprägte Banden in den IR-Spektren der dargestellten Verbindungen sind für die Harnstoffstruktur die C=O-Absorptionsbande [12,13] bei 1720 bis 1695 cm^{-1} und für den Ureidophenylring die CH-Valenzschwingungsbande [14,15] bei 3040 cm^{-1} sowie zwei CH-Waggingschwingungsbanden [14,16] nahe 750 und 690 cm^{-1} .

Ein intensives Signal kennzeichnet in den Massenspektren der Verbindungen **3a** bis **3e** das aus einer McLafferty-Umlagerung [17] des Moleküliions hervorgegangene entsprechend substituierte, tautomere [18] 2-Aminothiazol-Radikalion. Einer seiner weiteren Zerfallswege, aufgezeigt an **3a**, führt unter Verlust von Cyanamid aus dem 2-Amino-4-methylthiazol-Radikalion (m/e 114) zum monomethylierten, durch Cyclisierung stabilisierten Thiiren-Radikalion [19,20]. Dieses spaltet ein Wasserstoffradikal

Abb. 1: Massenspektrometrischer Abbau von **3a** über das 2-Amino-4-methylthiazol-Radikalion (m/e 114).



Formelschema



2, 3	a	b	c	d	e
R	CH ₃	CH ₃			
		Cl	H		H

ab und wird zum Kation (m/e 71), welches auch als viergliedriges, cyclisches Thietenyl-Kation [19,20] vorliegen kann und unter Verlust von C_2H_2 zum Thioformyl-Kation oder unter Schwefeleliminierung weiter zerfällt [21]. Ein zweiter Zerfallsweg des 2-Amino-4-methylthiazol-Radikations (m/e 114) führt durch Abspaltung von C_3H_4 zu einem cyclischen Radikation (m/e 74) [22], das unter Eliminierung eines Wasserstoffradikals in ein Kation (m/e 73) übergehen kann. Auf einem dritten Weg wird aus dem Radikation (m/e 114) ein Thioformyl-Radikal [21] abgespalten. Wieder stabilisiert sich das entstandene Kation durch Cyclisierung und anschließenden Verlust von HCN. Außerdem spaltet das Radikation (m/e 114) ein Wasserstoffradikal ab [22] zum Kation (m/e 113), welches in die Bruchstücke m/e 71 und 69 weiter zerfallen kann.

Die für die Grundstruktur der dargestellten Substanzen typischen Ureidophenylprotonen erscheinen in den 1H -NMR-Spektren der Verbindungen **3a**, **3b** und **3e** als charakteristisches Multiplett zwischen 6.93 und 7.60 ppm. Hingegen kommt es in den Spektren von **3c** und **3d** zur Überlagerung der Multiplets der einzelnen Phenylringe. Interessant erscheint ein Vergleich der Lage des 5-Thiazolprotonensignals am Beispiel der Verbindungen **3a** und **3e**. Während das Signal im Spektrum von **3a** bei 6.57 ppm erscheint, findet es sich für **3e** bei 7.90 ppm. Diese starke Tieffeldverschiebung des Signals des 5-Thiazolprotons läßt sich durch den Anisotropieeffekt [23] des Nitrophenylsubstituenten in 4-Position des Thiazolringes erklären.

In der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen stellten sich unter den neu entwickelten Substanzen Vertreter mit entzündungshemmender Wirksamkeit heraus. So vermag **3c** in der Dosis 160 mg/kg per os im Rattenpfotenödemtest an einem durch Carragenin gesetzten Ödem gegenüber unbehandelten Kontrollen die Schwellung um 49% mindert zu entwickeln. Hinsichtlich dieser entzündungshemmenden Wirkung ergeben sich auffallende Parallelen zu strukturverwandten Fünfringsystemen gleicher Wirksamkeit [24]. Besonders ausgeprägt sind in **3** Antiprotozoenwirkung und anthelminthische Aktivität. In der Dosis 100 mg/kg übt **3c** Wirkung gegen *Trichomonas fetus*, in der Konzentration 125 μ g/ml gegen *Trichomonas vaginalis*, aus. Markante anthelminthische Wirkung geht von **3c** aus, indem es in der Dosis 2.5 mg/kg subkutan Wirkung am Schaf gegen gastrointestinale Nematoden, in der Konzentration 100 ppm per os an Küken gegen Askariden, entfaltet. Ferner vermag **3a** in der Konzentration 200 mg/kg subkutan und per os bei Nagern Wirkung gegen Darmnematoden auszuüben. Darüber hinaus ist **3c** imstande, in der Konzentration 125 μ g/ml einem Hemmeffekt gegen *Candida albicans* auszulösen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden

Geräte verwandt: für die IR-Spektren des Beckman-Spektralphotometer Modell IR-33 und IR-4220, für die 1H -NMR-Spektren das Varian-Gerät EM 360 A (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian-MAT CH-7A. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli (Schmelzpunkte unter 200°) und Linström (Schmelzpunkte über 200°) bestimmt und unkorrigiert angegeben.

N-(4-Methyl-2-thiazolyl)-*N'*-phenylharnstoff (**3a**).

Hydrochlorid (**3a**·HCl).

5-Phenyl-2-thiobiret (**1**) (19.5 g, 100 mol) gelöst in 300 ml Ethanol, werden bei Raumtemp. tropfenweise mit einer Lösung von 9.2 g (100 mmol) Chloroaceton (**2a**) in 150 ml Ethanol versetzt. Während des Erhitzen des Reaktionsgemisches für 15 h unter Rückfluß zum Sieden fällt **3a**·HCl in Form von rosafarbenen Kristallen aus. Ihre Reinigung erfolgt durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol und anschließendes Umkristallisieren aus Ethanol. Hierbei entstehen farblose, feine Nadeln von Schmp. 209° (Zers.) Ausb. 14.6 g (54% d. Th).

Anal. Ber. für $C_{11}H_{11}N_3OS$ ·HCl (269.8): C, 48.98; H, 4.98; N, 15.58. Gef. C, 49.21; H, 4.37; N, 15.56.

Freie Base **3a**.

Durch wiederholtes Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Methanol/5proz wäßriger Natriumcarbonatlösung (1:1) sowie aus Methanol/Wasser (2:1) wird die Base in Form von farblosen, langen Nadeln vom Schmp. 245° (Zers.) freigesetzt. Die Base erweist sich als identisch mit einer nach anderen Verfahren zugänglichen Substanzprobe [21,22]; IR (Kaliumbromid): 3300, 3210, 3130 (NH), 3030 (aromat. CH), 2990, 2920, 2860 (CH-Valenzschw.), 1720 (C=O), 1620, 1605, 1570, 1540, 1500, 1480 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1450, 1440 (C=C-Ringschw., CH-Deformationsschw.), 750, 690 cm^{-1} (CH-Waggingschw.); 1H -NMR (D_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.25 (s, 3H, CH_3), 6.57 (s, 1H, Thiazol 5-H), 6.93-7.55 (m, 5H, H des Phenylringes), 8.95 (s, breit, 1H, Phenyl-NH), 10.45 (s, breit, 1H, Thiazol-NH); MS: (106 eV, 120°) m/e = 233 (12%, M^+), 141 (3%, $M-C_6H_5N$), 140 (4%, $M-C_6H_4N$), 120 (2%, $M-C_6H_4N_2S$), 119 (9%, $M-C_6H_6N_2S$), 115 (5%, $C_6H_5N_2S$), 114 (100%, $M-C_6H_5NO$), 113 (3%, $M-C_6H_4NO$, 141 - CO, 114 - H), 93 (14%, $M-C_5H_4N_2OS$), 92 (5%, $M-C_5H_3N_2OS$, 120 - CO, 93 - H), 91 (11%, C_7H_7), 78 (1%, 93 - CH_3), 77 (11%, 120 - HNCO, 119 - NCO, 93 - NH_2), 74 (2%, 114 - C_3H_4 , 113 - C_3H_3), 73 (3%, 74 - H), 72 (16%, 140- C_2N_2O , 114 - H_2NCN), 71 (12%, 113- H_2NCN , 72 - H), 69 (6%, 113 - CS, 114 - HCS), 67 (3%, 93 - C_2H_2), 66 (4%, 93 - HCN, 93 - C_2H_2), 65 (8%, 92 - HCN, 66 - H), 51 (6%, 77 - C_2H_2), 46 (4%, 73 - HCN), 45 (12%, 71 - C_2H_2), 42 (14%, 69 - HCN), 39 (11%, 77 - C_2H_2 , 71-S, 65 - C_2H_2).

Anal. Ber. für $C_{11}H_{11}N_3OS$ (233.3): C, 56.63; H, 4.75; N, 18.01. Gef. C, 56.39; H, 5.02; N, 18.09.

N-(5-Chlor-4-methyl-2-thiazolyl)-*N'*-phenylharnstoff (**3b**).

Es wird eine Lösung von 12.7 g (100 mmol) 1,1-Dichloroaceton (**2b**) in 150 ml Ethanol bei Raumtemp. zu einer Lösung von 19.5 g (100 mmol) **1** in 300 ml Ethanol getropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 h zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen solange mit Wasser versetzt, bis sich Kristalle bilden. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (2:1), wobei **14c** als Base in Form von farblosen, langen, dünnen Nadelchen vom Schmp. 222° (Zers.) ausfällt. Ausb. 15.0 g (56%, d. Th.). Die Substanz erweist sich als identisch mit einer nach anderer Verfahrensweise synthetisierten Substanzprobe [23]; IR (Kaliumbromid): 3300, 3150 (NH), 3040 (aromat. CH), 2920, 2850 (CH-Valenzschw.), 1710 (C=O), 1605, 1545, 1500 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1440 (C=C-Ringschw., CH-Deformationsschw.), 750, 690 cm^{-1} (CH-Waggingschw.); 1H -NMR (D_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH_3), 7.07-7.44 (m, 5H, H des Phenylringes), 8.92 (s, breit, 1H, Phenyl-NH), 10.62 (s, breit, 1H, Thiazol-NH); MS: (106 eV, 120°) m/e = 267 (12%, M^+), 175 (2%, $M-C_6H_5N$), 174 (4%, $M-C_6H_4N$), 149 (8%, $C_6H_4ClN_2S$), 148 (100%, $M-C_7H_7NO$), 147 (3%, $M-C_7H_6NO$, 175 - CO, 148 - H), 120 (7%,

M-C₄H₄CIN₂S), 119 (42%, M - C₄H₅CIN₂S), 113 (5%, 148 - Cl), 106 (7%, 174 - C₂N₂O, 148 - CH₂N₂), 93 (51%, M - C₃H₅CIN₂OS), 92 (9%, M-C₂H₄-CIN₂OS, 120 - CO, 93 - H), 91 (13%, C₇H₇), 78 (3%, 93 - CH₃), 77 (13%, 120 - HNCO, 119 - NCO, 93 - NH₂), 74 (2%, 148 - C₂H₅Cl), 73 (2%, 74 - H), 71 (12%, 113 - H₂CN, 106 - Cl), 69 (9%, 148 - CCl₄, 113 CS), 67 (8%, 93 - C₂H₂), 66 (13%, 93 - HCN, 93 - C₂H₃), 65 (13%, 92 - HCN, 66 - H), 51 (8%, 77 - C₂H₂), 46 (3%, 73 - HCN), 45 (4%, 71 - C₂H₂), 42 (17%, 69 - HCN), 39 (11%, 77 - C₂H₂, 71 - S, 65 - C₂H₂).

Anal. Ber. für C₁₁H₁₀CIN₂OS (267.7): C, 49.35; H, 3.77; N, 15.70. Gef. C, 49.05; H, 4.02; N, 15.43.

N-Phenyl-N'(4-phenyl-2-thiazolyl)harnstoff **3c**.

Hydrochlorid (**3c·HCl**).

Zu 19.5 g (100 mmol) **1**, in 300 ml Ethanol gelöst, wird bei Raumtemp. eine Lösung von 15.5 g (100 mmol) 2-Chloroacetophenon (**2c**) in 150 ml Ethanol getropft und das Gemisch anschließend 15 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich **16a·HCl** ab, welches mehrmals aus Methanol sowie aus Ethanol umkristallisiert wird. Es bilden sich farblose, kleine Würfelchen vom Schmp. 235° (Zers.) Ausb. 17.9 g (54% d. Th.).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₂OS·HCl (331.8): C, 57.91; H, 4.25; N, 12.66. Gef. C, 58.11; H, 4.23; N, 12.84.

Freie Base **3c**.

Durch wiederholtes Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Methanol/Wasser (2:1) und Methanol wird die Base in Form von farblosen, glänzenden Plättchen vom Schmp. 220° (Zers.) freigesetzt. Die Base stimmt mit einer nach anderen Verfahren synthetisierten Verbindung überein [24,25]; IR: 3400, 3200, 3160, 3120 (NH), 3040 (aromat. CH), 1715 (C=O), 1685, 1620, 1600, 1570, 1540, 1500 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1445 (C=C-Ringschw.), 755, 695 cm⁻¹ (CH-Waggingschw.); ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 7.00-7.98 (m, 11H, Thiazol 5-H, H der beiden Phenylringe), 8.93 (s, breit, 1H, Phenyl-NH), 10.70 (s, breit, 1H, Thiazol-NH); MS: (106 eV, 120°) m/e = 295 (45%, M⁺), 203 (25%, M-C₆H₅N), 202 (98%, M-C₆H₇N), 177 (47%, C₆H₅N₂S), 176 (80%, M-C₇H₅NO), 175 (13%, M-C₇H₇NO, 203 - CO, 176 - H), 134 (76%, 202 - C₂N₂O, 176 - H₂CN), 133 (9%, 134 - H), 131 (2%, 176 - HCS), 120 (12%, M-C₇H₇N₂S), 119 (100%, M-C₆H₅N₂S), 104 (32%, 131 - HCN), 93 (86%, M-C₁₀H₅N₂OS), 92 (37%, M-C₁₀H₇N₂OS, 120 - CO, 93 - H), 91 (100%, C₇H₇), 90 (36%, 134 - CS), 89 (33%, 134 - HCS, 133 - CS), 78 (7%, 93 - CH₃), 77 (50%, 120 - HNCO, 119 - NCO, 104 - HCN, 93 - NH₂), 74 (8%, 176 - C₆H₅), 73 (3%, 74 - H), 67 (12%, 93 - C₂H₂), 66 (87%, 93 - HCN, 93 - C₂H₃), 65 (50%, 92 - HCN, 91 - C₂H₂, 66 - H), 64 (11%, 90 - C₂H₂), 63 (32%, 89 - C₂H₂), 51 (37%, 77 - C₂H₂), 46 (4%, 73 - HCN), 39 (20%, 77 - C₂H₂, 65 - C₂H₂).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₂OS (295.4): C, 65.06; H, 4.44; N, 14.23. Gef. C, 65.06; H, 4.41; N, 14.07.

N-(4,5-Diphenyl-2-thiazolyl)-N'-phenylharnstoff (**3d**).

Hydrochlorid (**3d·HCl**).

Verbindung **1** (9.7 g, 50 mmol), gelöst in 150 ml Ethanol, werden tropfenweise mit einer Lösung von 11.5 g (50 mmol) α-Chlordesoxybenzoin (**2d**) in 15 ml Ethanol versetzt und 12 h zum Sieden erhitzt. Bereits nach 3 h beginnt sich **16g·HCl** aus dem Reaktionsgemisch abzuschneiden. Es wird nach Beendigung der Reaktion wiederholt aus Ethanol und anschließend aus Methanol umkristallisiert. Hierbei bilden sich farblose Nadeln vom Schmp. 240° (Zers.) Ausb. 11.6 g (57% d. Th.).

Anal. Ber. für C₂₂H₁₇N₃OS·HCl (407.9): C, 64.78; H, 4.45; N, 10.30. Gef. C, 64.61; H, 4.17; N, 10.59.

Freie Base (**3d**).

Die Base wird durch mehrmaliges Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Methanol/Wasser (2:1) freigesetzt. Farblose Mikronadelchen vom Schmp. 195° (Zers.); IR (Kaliumbromid): 3400, 3250, 3200, 3150 (NH), 3040 (aromat. CH), 1705 (C=O), 1675, 1605, 1570, 1550, 1530, 1500 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw. Amidbande II),

1445 (C=C-Ringschw.), 760, 700 cm⁻¹ (CH-Waggingschw.); ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 7.00-7.62 (m, 15H, H der drei Phenylringe), 8.95 (s, breit, 1H, Phenyl-NH), 10.72 (s, breit, 1H, Thiazol-NH); MS: (106 eV, 120°) m/e = 371 (2%, M⁺), 279 (1%, M-C₆H₅N), 278 (1%, M-C₆H₇N), 253 (3%, C₁₅H₁₃N₂S), 252 (13%, M-C₇H₅NO), 251 (3%, M-C₇H₇NO, 279 - CO, 252 - H), 210 (3%, 278 - C₂N₂O, 252 - H₂CN), 178 (1%, 210 - S), 133 (1%, 210 - C₆H₅), 120 (8%, M - C₁₅H₁₁N₂S), 119 (91%, M-C₁₅H₁₂N₂S), 93 (100%, M-C₆H₁₀N₂OS), 92 (15%, M-C₁₆H₁₁N₂OS, 120 - CO, 93 - H), 91 (59%, C₇H₇), 90 (4%, C₇H₅), 89 (1%, 210 - C₂H₂S, 133 - CS), 78 (2%, 93 - CH₃), 77 (6%, 120 - HNCO, 119 - NCO, 93 - NH₂), 74 (3%, 252 - C₁₄H₁₀), 73 (1%, 74 - H), 67 (6%, 93 - C₂H₂), 66 (38%, 93 - HCN, 93 - C₂H₃), 65 (27%, 92 - HCN, 66 - H), 64 (91 - C₂H₂), 63 (21%, 91 - C₂H₂), 51 (15%, 77 - C₂H₂).

Anal. Ber. für C₂₂H₁₇N₃OS (371.5): C, 71.14; H, 4.61; N, 11.31. Gef. C, 70.85; H, 4.55; N, 11.25.

N-[4-(4-Nitrophenyl)-2-thiazolyl]-N'-phenylharnstoff (**3e**).

2-Brom-4'-nitroacetophenon (**2e**) (12.2 g, 50 mmol), gelöst in 75 ml Ethanol, werden bei Raumtemp. zu einer Lösung von 9.7 g (50 mmol) **1** in 150 ml Ethanol getropft. Um eine weitgehend vollständige Umsetzung zu erzielen, wird das Reaktionsgemisch 12 h zum Sieden erhitzt, obwohl sich bereits nach 3 h **3e** als Base abzuschneiden beginnt. Diese wird aus 2-propanol umkristallisiert. Ockergelbe, glänzende Plättchen vom Schmp. 280° (Zers.) Ausb. 11.7 g (69% d. Th.); IR (Kaliumbromid): 3400, 3370, 3120 (NH), 3040 (aromat. CH), 1695 (C=O), 1610, 1550, 1500, 1470 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II, C-NO₂-Valenzschw.), 1440 (C=C-Ringschw.), 860, 760, 690 cm⁻¹ (CH-Waggingschw.); ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 7.00-7.60 (m, 5H, H des Ureidophenylringes), 7.88 (s, 1H, Thiazol 5-H), 8.02-8.43 (m, 4H, H, des p-Nitrothiazolylphenylringes), 8.97 (s, breit, 1H, Phenyl-NH), 10.85 (s, breit, 1H, Thiazol-NH); MS: (106 eV, 120°) m/e = 340 (1%, M⁺), 248 (1%, M-C₆H₅N), 247 (6%, M-C₆H₇N), 222 (2%, C₆H₅N₂O₂S), 221 (8%, M-C₇H₅NO), 220 (1%, M-C₇H₇NO, 248 - CO), 191 (1%, 221 - NO), 176 (1%, 221, HCS), 175 (3%, 121 - NO₂), 163 (1%, 191 - CO), 133 (1%, 175 - H₂CN), 121 (1%, 163 - H₂CN), 120 (12%, M-C₆H₆N₃O₂S), 119 (100%, M-C₆H₇N₃O₂S), 93 (100%, M-C₁₀H₅N₃O₂S), 92 (22%, M-C₁₀H₇N₃O₂S, 120 - CO, 93 - H), 91 (66%, C₇H₇), 90 (4%, C₇H₅), 89 (4%, 133 - CS), 78 (3%, 93 - CH₃), 77 (4%, 120 - HNCO, 119 - NCO, 93 - NH₂), 74 (4%, 221 - C₆H₅NO₂), 73 (1%, 74 - H), 67 (6%, 93 - C₂H₂), 66 (57%, 93 - HCN, 93 - C₂H₃), 65 (32%, 92 - HCN, 66 - H), 64 (40%, 91 - C₂H₃, 90 - C₂H₂), 63 (20%, 91 - C₂H₄, 89 - C₂H₂), 51 (13%, 77 - C₂H₂), 46 (7%, 73 - HCN), 39 (27%, 77 - C₂H₂, 65 - C₂H₂).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₂N₄O₃S (340.4): C, 56.46; H, 3.55; N, 16.46. Gef. C, 56.39; H, 3.57; N, 16.43.

Dank.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, Deutschland, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR UND FUSSNOTEN

[1] **10**. Mitteilung: A. Kreutzberger und K. Kolter, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **319**, 865 (1986).

[2] Die vorliegende Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Wolfgang Pfeiderer, Universität Konstanz, mit dem besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

[3] Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 47. Internationalen Kongress der Fédération Internationale Pharmaceutique, Amsterdam/Niederlande, September 1987.

[4] Aus der Dissertation S. Daus, Mainz 1987.

[5] A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneim.-Forsch.*, **11**, 356 (1968).

[6] A. Kreutzberger und M. Sellheim, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 721 (1985).

[7] A. Kreutzberger, A. Tantawy und J. Stratmann, *Arch. Pharm.*

(Weinheim), **318**, 1043 (1985).

- [8] A. Kreutzberger und K. Kolter, *Ann. Chem.*, 374 (1986).
[9] A. Kreutzberger und K. Kolter, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **319**, 865 (1986).
[10] K. Arima, H. Imanaka, M. Kosaka, A. Fukuta und G. Tamura, *Agric. Biol. Chem.*, **28**, 575 (1964).
[11] Sharp & Dohme (Canada) Ltd. (Erf. G. S. Delmar und E. N. Macallum), D. B. P. 820,436 (12 Nov. 1951); *Chem. Abstr.*, **47**, 3876d (1953).
[12] G. Rücker, "Spektroskopische Methoden in der Pharmazie", 1. Aufl., Bd. I, S. 55, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H, Stuttgart, 1976.
[13] H. J. Becker, *Chem. Ber.*, **89**, 1593 (1956).
[14] L. J. Bellamy, "Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution", 2. Aufl., S. 51-68, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1966.
[15] M.-L. Josien und J.-M. Lebas, *Bull. Soc. Chim. France*, 53 (1956).
[16] N. B. Colthup, *J. Opt. Soc. Am.*, **40**, 397 (1950).
[17] F. W. McLafferty, *Anal. Chem.*, **31**, 82 (1959).
[18] D. L. Klayman, A. Senning und G. W. A. Milne, *Acta Chem.*

Scand., **21**, 217 (1967).

- [19] R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 324 (1974).
[20] G. M. Clarke, R. Grigg und D. H. Williams, *J. Chem. Soc. B*, 339 (1966).
[21] A. Haag und P. Werkhoff, *Org. Mass. Spectrom.*, **11**, 511 (1976).
[22] Q. N. Porter und J. Baldas, "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", 1. Aufl., S. 537, Wiley-Interscience, New York-London-Sidney-Toronto, 1971.
[23] M. Hesse, H. Meier und B. Seeh, "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", 2. Aufl., S. 140-141, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1984.
[24] A. Kreutzberger und J. Stratmann, *J. Fluorine Chem.*, **16**, 237 (1980).

English Summary.

The reaction of 5-phenyl-2-thiobiuret (**1**) with α -chlorocarbonyl compounds **2** leads to the structure type of *N*-phenyl-*N'*-(thiazoly)urea (**3**). The new compounds exhibit particularly antiinflammatory, anthelmintic, and trichomonocidal activity.