

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 385-394 (1983)

Bioverfügbarkeit von Silymarin, 2. Mitt.¹⁾

Stabilitätsuntersuchungen an Silybin-dihemisuccinat

Heinrich P. Koch*, Josef Tscherny²⁾ und Gerhard Zinsberger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Str. 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 29. März 1982

Die Kinetik der Hydrolyse von Silybin-dihemisuccinat bei verschiedenem pH wird untersucht. In sauren und neutralen Medien tritt keine spontane Spaltung der Ester ein, in alkalischen Lösungen jedoch nimmt die Geschwindigkeit der Hydrolyse mit steigendem pH linear zu. Zur quantitativen Bestimmung von Silybin, seinem Dihemisuccinat sowie zwei isomeren Monohemisuccinaten wird ein HPLC-Verfahren angegeben.

Bioavailability of Silymarin, II: Investigations on the Stability of Silybin Dihemisuccinate

The kinetics of the hydrolysis of silybin dihemisuccinate at various pH values were investigated. The ester group is not hydrolyzed in acidic or neutral media. In alkaline solutions the rate of hydrolysis increases linearly with increasing pH. An HPLC method for the quantitative determination of silybin, its dihemisuccinate, and of two isomeric monohemisuccinates is reported.

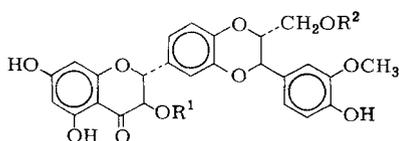
Silymarin ist nahezu wasserunlöslich. Für die parenterale Anwendung als Arzneistoff, ebenso wie für die pharmakologischen und biochemischen Untersuchungen, ist jedoch eine gute Wasserlöslichkeit Voraussetzung. Arzneistoffe, deren Löslichkeit unter 0,3 % liegt (die „FDA-Regulations on Bioavailability“ setzen sogar 0,5 % als Grenze an), gelten als „Problemarnzeistoffe“⁽³⁾. In einem solchen Fall muß dafür gesorgt werden, daß die Auflösung des Wirkstoffes im Magen-Darm-Trakt durch geeignete Maßnahmen wie Mikronisierung, Salzbildung, Derivatisierung u. dgl. beschleunigt wird.

Für das Silybin, den Hauptwirkstoff des als Lebertherapeutikum eingesetzten Silymarin-Komplexes⁴⁾, haben wir eine Sättigungskonzentration von 20,6 mg/l oder $4,28 \cdot 10^{-5}$ mol/l bei 37° ermittelt⁵⁾, was einer Löslichkeit von etwa 0,2 % entspricht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Maßnahmen zur Verbesserung der Lösungseigenschaften zu setzen, was denn auch verschiedentlich versucht wurde:

Salzbildung⁶⁾ mit NaOH oder mit organischen Basen, zum Beispiel Methylglucamin⁷⁾, liefert konzentriertere Lösungen, die sich ad hoc zur parenteralen Applikation eignen⁸⁾. Die Stabilität derartiger Silymarin-Präparate ist jedoch mangelhaft, auf keinen Fall sind sie über längere Zeit lagerungsfähig.

Als günstiger hat sich die Derivatisierung, und zwar die Bildung von Halbestern mit Dicarbonsäuren, zum Beispiel Bernsteinsäure⁹⁾, herausgestellt. Die freie Carboxylgruppe des Hemisuccinats bildet mit starken Basen stabile Salze; daraus resultieren gut haltbare Lösungen. Die freien Halbestern-Säuren zeigen überdies ein günstiges Verteilungsverhalten und damit ausreichende Penetrationsfähigkeit für biologische Membranen. Die Hemisuccinate sind allerdings auch zu einem hohen Anteil an die Plasmaproteine gebunden¹⁰⁾.

Im Falle des Silybins (**1**), das hier und im folgenden als Prototyp für die ganze Gruppe verstanden werden soll, liefert die Umsetzung mit Bernsteinsäureanhydrid⁹⁾ vorwiegend ein Dihemisuccinat, für das die Struktur **2** angenommen wird¹¹⁾. Bei der HPLC-Untersuchung eines solchen Produktes¹¹⁾ fanden wir neben **2** auch Spuren von nicht umgesetztem **1** sowie zwei weitere Komponenten, die offenkundig die Monohemisuccinate **3** und **4** sind.



	R ¹ =	R ² =
1	H	H
2	COCH ₂ CH ₂ COOH	COCH ₂ CH ₂ COOH
3	COCH ₂ CH ₂ COOH	H
4	H	COCH ₂ CH ₂ COOH

Analytik

Die Auftrennung und quantitative Erfassung der Verbindungen **1-4** gelingt am vorteilhaftesten mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC). In der Literatur¹²⁻¹⁵⁾ sind mehrfach HPLC-Untersuchungen von Silymarin und verwandten Verbindungen beschrieben, jedoch ist bisher kein Nachweisverfahren für die Hemisuccinate angegeben worden. Es gelang uns ein System zu finden, das eine zufriedenstellende Auftrennung der Komponenten dieses Produktes¹¹⁾ erlaubt. In Abb. 1 ist ein Chromatogramm des originalen Silybin-dihemisuccinates wiedergegeben, Tab. 1 enthält die mittleren Retentionszeiten der Komponenten **1-4**.

Tab. 1: Mittlere Retentionszeiten der Verbindungen **1-4**

Verbindung	Retentionszeit (min)	Verbindung	Retentionszeit (min)
1	5,5	3	9,5
2	10,8	4	7,7

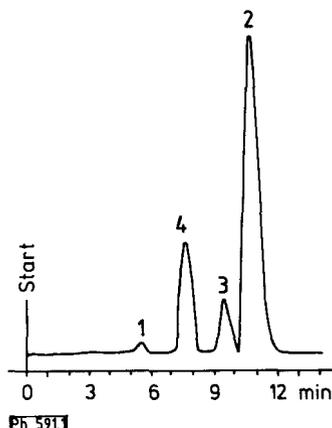


Abb. 1: Chromatogramm von Silybin-dihemisuccinat. Zuordnung der Peaks und exp. Bedingungen im Text.

Die Quantifizierung der Komponenten 1–4 im Gemisch erfolgt über die Peakflächen: Es besteht eine strenge Linearität zwischen der Konzentration und der Fläche unter dem zugehörigen Peak. Für alle vier Verbindungen konnten Eichgerade erstellt werden. Als Bezugssubstanz diente authentisches 1.

Hydrolyse der Hemisuccinate

Die Zuordnung der Peaks erfolgt zum einen durch Vergleich mit authentischem 1 und den Produkten der Veresterung mit Bernsteinsäure⁹⁾, zum andern aufgrund der Ergebnisse von Verseifungsexperimenten. Zu diesem Zweck wurde das Silybin-dihemisuccinat in Pufferlösungen von bekanntem pH inkubiert. Aus der Zu- bzw. Abnahme der einzelnen Komponenten mit der Zeit läßt sich die Geschwindigkeit der hydrolytischen Spaltung berechnen, wie weiter unten noch dargelegt wird. Damit sollte gleichzeitig die Stabilität der Wirkstoffe 1–4, möglichst über den ganzen pH-Bereich, erfaßt werden. Wegen Substanzmangel konnten allerdings nur 5 Ansätze, und zwar bei pH 1, 3, 8, 10 und 12, gefahren werden. Die Hydrolyse wurde, wo sie mit meßbarer Geschwindigkeit verläuft, bis zur weitgehenden Spaltung der Ester quantitativ verfolgt.

Das wesentliche Ergebnis dieser Experimente ist aus den Abb. 2–4 ersichtlich. Silybin-dihemisuccinat wird durch Lauge gespalten, erweist sich jedoch gegen Säure als stabil. Inkubation bei pH 1 und 3 hatte auch nach Ablauf von 1 Woche und länger keine nennenswerte Spaltung der Ester zur Folge. Das Verhalten im alkalischen Medium war so, daß der Substanzpeak 2 ständig an Höhe verlor, während 3 und 4 zunächst zunahmen, nach einiger Zeit ein Maximum erreichten und dann wieder abnahmen (bei 3 allerdings nur undeutlich). Der Peak 1 vergrößerte sich lediglich. Noch bevor die Peaks 2, 3 und 4 vollständig vom Chromatogramm verschwanden, erschien eine weitere Komponente 5 mit einer Retentionszeit von ca. 12 min. Interessanterweise erschien dieser Peak auch bei der Inkubation der Testsubstanz in den sauren Medien nach Ablauf von etwa 1 Woche, ohne daß sich gleichzeitig an den übrigen Peaks wesentliche Abnahmen feststellen ließen. Jedenfalls steht fest, daß die noch nicht identifizierte Substanz 5 nur in untergeordneter Menge vorliegt (Abb. 5). Vermutlich handelt es sich dabei um eine Chalkonform.

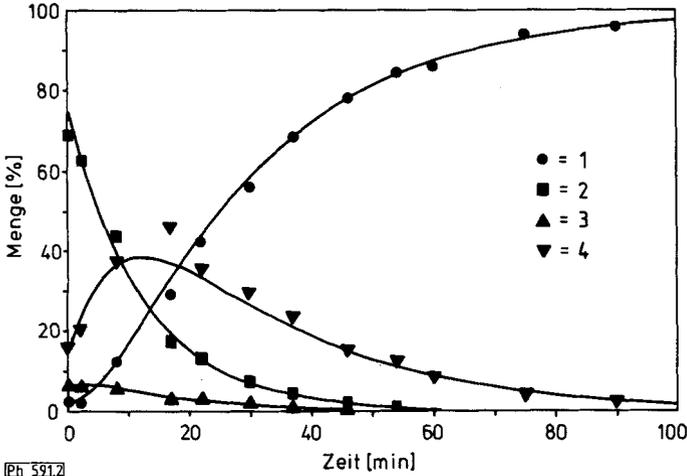


Abb. 2: Kinetik der Spaltung von Silybin-dihemisuccinat bei 37° und pH 12

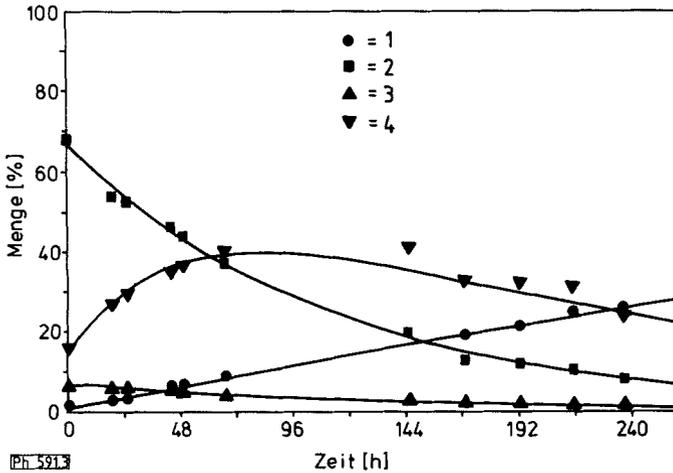
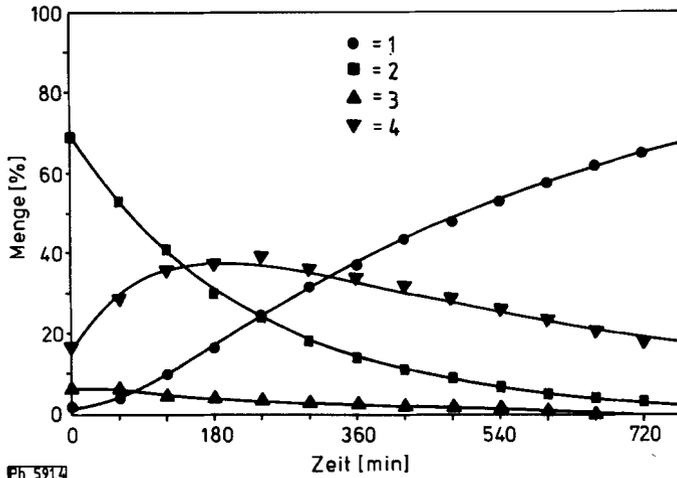


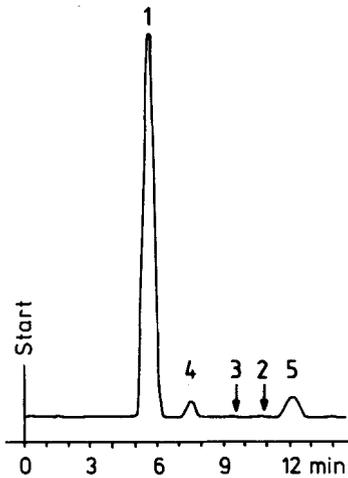
Abb. 3: Kinetik der Spaltung von Silybin-dihemisuccinat bei 37° und pH 8

Für die Zuordnung der einzelnen Peaks in den Chromatogrammen zu den Verbindungen 1–4 lassen sich folgende Argumente beibringen: Über die Peaks 1 (authentische Vergleichssubstanz) und 2 bestehen keine Zweifel; nur beim Dihemisuccinat 2 nimmt die Zeit-Mengen-Kurve stetig ab. Die Zuordnung der isomeren Monoheemisuccinate zu den Strukturen 3 und 4 erfolgt einerseits aus der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials, andererseits aus den unterschiedlichen Geschwindigkeiten, mit denen die Estergruppen gespalten werden.



Ph 591.4

Abb. 4: Kinetik der Spaltung von Silybindihemisuccinat bei 37° und pH 10



Ph 591.5

Abb. 5: Chromatogramm von Silybin-dihemisuccinat nach 95 min Inkubation bei 37° und pH 12

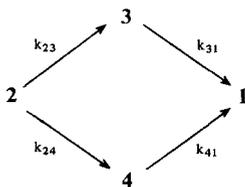
Die Synthese der Bernsteinsäureester⁹⁾ von **1** wird durch sterische Faktoren beeinflusst. Die primäre Hydroxylgruppe sollte erwartungsgemäß um ein Mehrfaches schneller verestert werden als das sekundäre Hydroxyl in Position 3. Die Peakflächen der Substanzen **1-4** im Chromatogramm des originalen Silybin-dihemisuccinats (Abb. 1) stehen zueinander im Verhältnis 1:75:6:18. Aus der Tatsache, daß das rascher wandernde Monohemisuccinat gegenüber dem langsameren mengenmäßig um das Dreifache überwiegt, ist zu schließen, daß es sich hierbei um die Verbindung **4** handelt. Es bleibt sozusagen mehr sekundärer Alkohol unverestert übrig. Das mengenmäßig unterlegene Monohemisuccinat hat dann Struktur **3**.

Zum gleichen Ergebnis kommt man aufgrund der unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeiten im alkalischen Bereich. In allen Fällen wird die primäre Estergruppe rascher gespalten als die sekundäre (vgl. Tab. 2). Es überrascht dabei keineswegs, daß jeweils der erste Schritt der Spaltung des Dihemisuccinates schneller erfolgt als die nachfolgende Spaltung der gleichen Gruppe in den Monohemisuccinaten. Alle diese Fakten stehen im Einklang mit den Regeln der alkalischen Esterhydrolyse.

Kinetik der Esterspaltung

Die Spaltung der Ester **2**, **3** und **4** unter den gewählten Reaktionsbedingungen erscheint als kinetischer Prozeß 1. Ordnung. Aus der Geschwindigkeit des Entstehens und/oder Vergehens der Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukte, die in den Abb. 2–4 zum Ausdruck kommt, können die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung (k) bzw. die zugehörigen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) abgeleitet werden.

Kompliziert wird die Sache jedoch dadurch, daß sich im vorliegenden Fall vier verschiedene Teilprozesse überlagern, wie aus dem nachstehenden Reaktionsschema hervorgeht (Schema 1). Die individuellen Geschwindigkeitskonstanten sollen die darin angegebene Bezeichnung erhalten:



Schema 1: Teilvorgänge und Geschwindigkeitskonstanten

Grundsätzlich ist dazu folgendes festzustellen: Es sind drei Typen von Überlagerungskurven zu erwarten:

Typus 1: Substanz **2** liegt zu Beginn in maximaler Menge vor: Diese nimmt mit dem Fortgang der Hydrolyse stetig ab, wobei gleichzeitig die Produkte **3** und **4** gebildet werden.

Die Zeit-Mengen-Kurve der aus dem System verschwindenden Komponente ist biphasisch und wird durch folgende Funktion beschrieben (Gl. 1)

$$(Gl. 1) \quad M = A_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} + B_0 \cdot e^{-k_b \cdot t}$$

wobei $M_0 = A_0 + B_0$ ist. Darin bedeuten:

M_0 ... die Gesamtmenge der betrachteten Substanz (= 100 %),

M ... ihre zur Zeit t vorhandene Menge [%],

t ... die Zeit [h],

e ... die Basis des natürlichen Logarithmus,

k_a und k_b ... Geschwindigkeitskonstanten der beiden Teilprozesse [h^{-1}] und

A_0 und B_0 ... die fiktiven Anfangsmengen der Produkte.

Die Zeit-Mengen-Kurve läßt sich nach Transformation der Daten im semilogarithmischen Netz gemäß den Regeln der Reaktionskinetik (Pharmakokinetik) auflösen. Die Geschwindigkeitskonstante des langsameren Teilprozesses entspricht der Neigung des terminalen (linearen) Astes der Kurve. Der rascher ablaufende Teilprozeß wird nach der „Methode der Differenzwertbildung“ ermittelt. Die Neigung der den Differenzwerten angepaßten Regressionsgeraden ergibt die Geschwindigkeitskonstante für diesen Vorgang.

Typus 2: Die Substanzen **3** und **4** werden im Verlauf der Hydrolyse gebildet und auch wieder abgebaut. Ihre Mengen sind zu Beginn (praktisch) gleich Null, sie nehmen anschließend zu, durchlaufen ein Maximum, um von da ab wieder asymptotisch gegen Null abzufallen. Für die entsprechende Zeit-Mengen-Kurve gilt folgende Beziehung (Gl. 2)

$$(Gl. 2) \quad M = \frac{M_0 \cdot k_a}{k_a - k_b} \cdot \left[e^{-k_b \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \right]$$

Die Symbole haben analoge Bedeutung wie oben. Für die Auflösung der Daten nach entsprechender Transformation gilt sinngemäß das gleiche wie oben.

Typus 3: Die Substanz **1** ist das Endprodukt aus allen vorangehenden Teilprozessen. Ihre Menge ist ebenfalls zu Beginn gleich Null, und sie nimmt mit dem Fortgang der Hydrolyse stetig zu. Das Maximum erreicht sie erst, wenn alle Teilprozesse beendet sind.

Für einen komplexen Vorgang, der aus zwei sich überlagernden Teilprozessen 1. Ordnung, die zum gleichen Endprodukt führen, zusammengesetzt erscheint, gilt die Beziehung (Gl. 3)

$$(Gl. 3) \quad M = M_0 \cdot \left[\frac{M_0 \cdot k_a}{k_a - k_b} \cdot e^{-k_b \cdot t} - \frac{M_0 \cdot k_b}{k_a - k_b} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]$$

Für die Symbole und die Vorgangsweise bei der Auflösung der experimentellen Daten nach Gl. 3 gilt sinngemäß das oben Gesagte.

Zur Auflösung der experimentellen Daten, die in den Abb. 2 bis 4 wiedergegeben sind, gemäß Gl. 1–3 haben wir eigene Computerprogramme¹⁶⁾ in modifiziertem BASIC¹⁷⁾ entwickelt, die mit dem Tischrechner HP-85A und dem Plotter HP-7225A von Hewlett-Packard zu benutzen sind. Die Programme sind auf Magnetband und Diskette gespeichert und können von da bei Bedarf abgerufen werden. Die in den Abb. 2–4 dargestellten Kurvenzüge sind auf diese Weise den Meßdaten gemäß den angegebenen Funktionen optimal angepaßt.

Hierzu ist zu bemerken, daß die individuellen Geschwindigkeitskonstanten gemäß Schema 1 prinzipiell aus je zwei Vorgängen abgeleitet werden können. Zum Beispiel ist die Konstante k_{23} sowohl aus dem Verschwinden von **2** als auch aus dem Erscheinen von **3** zu gewinnen. Praktisch liefern jedoch die terminalen Äste der Kurven zumeist verlässlichere Werte. In einigen Fällen war die Übereinstimmung zwischen den auf verschiedene Weise erhaltenen Werten ausgezeichnet, in anderen ließ sie zu wünschen übrig, weil hier die zur Verfügung stehenden Meßdaten unzureichend oder die experimentellen Fehler zu groß waren. In Tab. 2 sind deshalb nur die verlässlichsten Werte für die individuellen Konstanten aufgeführt. Die (anschaulicheren) Halbwertszeiten können aus den Geschwindigkeitskonstanten nach folgender Formel berechnet werden (Gl. 4)

$$(GL\ 4) \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

Aus dem Vergleich der bei verschiedenen pH-Werten ermittelten Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse (Abb. 6) geht hervor, daß zwischen pH (= $\log[H^{\oplus}]$) und $\log k$ ein streng linearer Zusammenhang besteht ($r > 0,990$). Dies gilt allerdings nur für den alkalischen Bereich.

Tab. 2: Geschwindigkeitskonstanten [h^{-1}] für die Teilvorgänge gemäß Schema 1

	k_{23}	k_{24}	k_{31}	k_{41}
pH 8	0,0182 ^{e)}	0,0121 ^{g)}	0,0050 ^{f)}	0,0073 ^{h)}
pH 10	0,2560 ^{d)}	0,5448 ^{c)}	0,0971 ^{f)} 0,0972 ^{b)}	0,2813 ^{h)}
pH 12	4,4575 ^{d)}	5,2142 ^{c)}	2,4051 ^{b)} 2,5078 ^{f)}	7,4452 ^{a)}

Werte abgeleitet aus: a) α -Phase von 1, b) β -Phase von 1, c) α -Phase von 2, d) β -Phase von 2, d) α -Phase von 3, e) β -Phase von 3, f) α -Phase von 4, g) β -Phase von 4

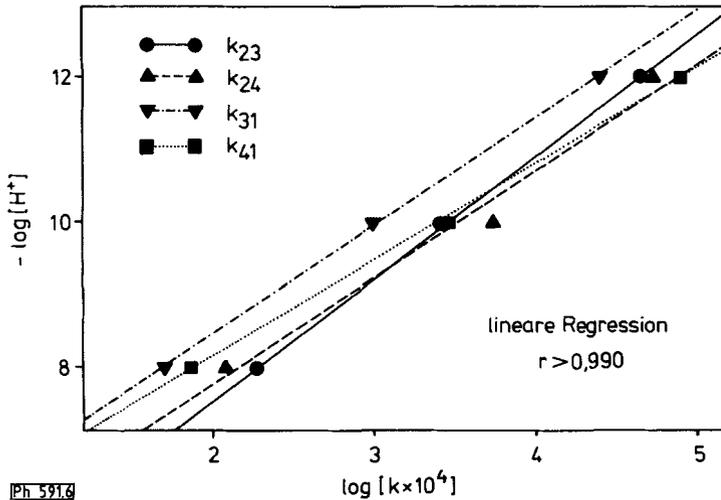


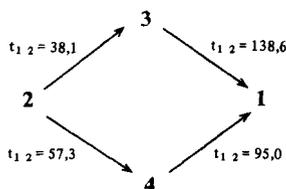
Abb. 6: Korrelation zwischen pH und Hydrolysenkonstanten

Bedeutung für die Bioverfügbarkeit

Das Ergebnis der vorliegenden Stabilitätsuntersuchungen hat gezeigt, daß der spontanen Hydrolyse des Silybin-dihemisuccinats im Organismus keine Bedeutung zukommt. Im sauren und neutralen Bereich ist überhaupt keine Spaltung nachweisbar und

so extreme pH-Werte, bei denen erst die Hydrolyse mit merklicher Geschwindigkeit abläuft, kommen im lebenden Organismus nicht vor.

Die Hydrolysegeschwindigkeiten der einzelnen Stufen bei pH 8 (das allenfalls in den unteren Dünndarmabschnitten erreicht wird) sind in Schema 2 durch die Halbwertszeiten veranschaulicht. Daraus ist ersichtlich, daß die Verweildauer des Arzneistoffs im Körper und besonders im Verdauungstrakt nicht ausreicht, um merkliche Mengen von nativem Silybin auf diese Weise entstehen zu lassen.



Schema 2: Halbwertszeiten [h] der spontanen Hydrolyse von Silybin-hemisuccinaten bei 37° und pH 8

Gänzlich anders liegen die Verhältnisse jedoch bei der *enzymkatalysierten* Spaltung der löslichen Anwendungsform dieses Wirkstoffes. Hierüber soll in der nachfolgenden Mitt. dieser Reihe berichtet werden.

Experimenteller Teil

Testsubstanzen und Chemikalien:

Silybin-dihemisuccinat, Charge Nr. 751212/Fy, liegt als neutrales Na-Salz vor⁹⁾. Die Vergleichssubstanz **1** hatte die in der Literatur angegebenen Eigenschaften¹⁸⁾. Alle verwendeten Chemikalien hatten p.A.-Qualität, die Lösungsmittel für die HPLC waren hochrein (ChromAR). Aqua bidest. (Glasapparatur).

HPLC-System:

Säule: μ -Bondapak C18 (Waters Assoc., Frankfurt/M.), 30 cm \times 4 mm, Teilchengröße 10 μ m, Stahl; Pumpe: Altex Modell 110; Injektor: Rheodyne 7010 mit Probenaufgabeventil; Detektor: Uvikon LCD 725, UV 288 nm; Eluent: Wasser/Acetonitril/H₃PO₄ 52:38:0,05 (v/v/v); Durchflußgeschwindigkeit 1,5 ml/min; Druck 1200 psi; Temp. 23°; Probenvol. 20 μ l; Schreiber: W+W Electronic Recorder Modell 312, Vorschub 40 cm/h; Konzentration der Standard-Lösung: 13 mg Silybin-dihemisuccinat in 100 ml Methanol oder Wasser.

Inkubationsmedien:

pH 1,0: 0,1 M-KCl + HCl q.s.; pH 3,0: 0,1 M-Citronensäure + K-citrat; pH 8,0: 0,067 M-KH₂PO₄ + K₂HPO₄; pH 10,0: 0,1 M-NaHCO₃ + Na₂CO₃; pH 12,0: 0,1 M-Glycin + NaCl + NaOH q.s..

Durchführung der Versuche:

4,0 ml des jeweiligen Inkubationsmediums und 4,0 ml wässr. Standardlösung (13 mg Silybin-dihemisuccinat in 100 ml) wurden in einer Schliffprouvette im Wasserbad bei 37° inkubiert. In bestimmten Zeitabständen wurden Aliquote (20 μ l) entnommen und chromatographiert.

Literatur

- 1 1. Mitt.: H.P. Koch und W.A. Ritschel, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 515 (1981).
- 2 Teil der Diplomarbeit J. Tscherny, Univ. Wien 1982.
- 3 W.A. Ritschel: Handbook of Basic Pharmacokinetics, 2. Aufl., S. 73, Drug Intelligence Publications. Inc., Hamilton, III. 1980.
- 4 H. Koch, Pharm. Unserer Zeit 9, 33, 65 (1980).
- 5 H. Koch und G. Zinsberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 526 (1980).
- 6 H. Koch, T. Demeter und G. Zinsberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 565 (1980).
- 7 DAS 2,302.593 (1973/74); C.A. 82, 103142 (1975).
- 8 G. Vogel, W. Trost, R. Braatz, K.P. Odenthal, G. Brüsewitz, H. Antweiler und R. Seeger, Arzneim. Forsch. 25, 82, 179 (1975); W. Trost und G. Halbach, Experientia 34, 1051 (1978).
- 9 DAS 1,963.318 (1969/71); C.A. 75, 91308 (1971); Span.P. 481.754 (1979/80); C.A. 94, 109342 (1981).
- 10 I. Bachner-Jaschke und H. Koch, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 954 (1979).
- 11 Privatmitt. von Dr. K. Görler, Köln; Für die Überlassung der Testsubstanzen danken wir sehr herzlich.
- 12 H. Becker und T. Bingler, Planta Med. 32A, 37 (1977).
- 13 G. Tittel und H. Wagner, Planta Med. 32A, 51 (1977).
- 14 V. Quercia, N. Pierini, G. Incarnato, M. Terraciano und P. Papetti, Fitoterapia 51, 83 (1980).
- 15 V. Quercia, N. Pierini, G.P. Incarnato, P. Papetti und P. Gambero, Fitoterapia 51, 297 (1980).
- 16 H. Koch und G. Hirsch, unveröffentlicht.
- 17 Hewlett-Packard HP-85 Bedienungs- und Programmierhandbuch, in deutscher Sprache, Wien 1979.
- 18 H. Wagner, P. Diesel und M. Seitz, Arzneim.Forsch. 24, 466 (1974). [Ph 591]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 394–399 (1983)

Synthesis of Some New Derivatives of Thiazolo[4,3-*b*]- and Thiazolo[2,3-*b*]quinazolone

Hamed A. Daboun* and Mahfouz A. Abdel Aziz

Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, A.R. Egypt
Eingegangen am 30. März 1982

The new 5*H*-thiazolo[4,3-*b*]quinazoline-3,5(1*H*)-diones **3**, **4a-c**, **5a-c** and 5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazoline-3,5(2*H*)-diones **9a-c**, **11a-c** were prepared by reaction of anthranilic acid with the 2-thiazolidinone-4-thione derivatives **1b**, **6a-c**, **7a-c** and the 5-substituted 2-(alkylmercapto)-2-thiazolin-4-ones **8a-c**, **10a-c**, respectively.

Darstellung verschiedener neuer Thiazolo[4,3-*b*]- und Thiazolo[2,3-*b*]chinazolone-Derivate

Die neuen 5*H*-Thiazolo[4,3-*b*]chinazolin-3,5(1*H*)-dione **3**, **4a-c**, **5a-c** und 5*H*-Thiazolo[2,3-*b*]chinazolin-3,5(2*H*)-dione **9a-c**, **11a-c** werden durch Umsetzung von Anthranilsäure mit den 2-Thiazolidinon-4-thion-Derivaten **1b**, **6a-c**, **7a-c** und den 5-substituierten 2-Alkylmercapto-2-thiazolin-4-onen **8a-c**, **10a-c** synthetisiert.
