

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N° **80422**
 du **26 octobre 1978**
 Titre délivré : **27 MAI 1980**



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Aj 18/10

26.5.80

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELL- (1)
SCHAFT, à 4002 BALE, Suisse, représentée par Monsieur Jacques
de Muiser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose ce vingt-six octobre 1900 soixante-dix-huit (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de BALE le 27 septembre 1978
 3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 26 octobre 1978
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) en (7) Suisse
 le 19 mai 1978 (No. 5465/73) et la 19 mai 1978 (No. 5466/78) (8)
et le 7 septembre 1978 (No. 9407/78)

au nom de la déposante (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

De mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

26 octobre 1978

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'unité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- 1.- Karl BERNAUER, 30 Wartenbergstrasse, à OBERWIL, Suisse
- 2.- Helmut LINK, 70 Dammerkirschstrasse, à BALE, Suisse
- 3.- Harro STOHLER, 12 Im Katzenwadel, à BINNINGEN, Suisse

Brevet N° **80422**
 du **26 octobre 1978**
 Titre délivré :



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Aj 18/10
26.5.80

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELL- (1)
SCHAFT, à 4002 BALE, Suisse, représentée par Monsieur Jacques
de Muiser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose ce vingt-six octobre 1900 soixante-dix-huit (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de BALE le 27 septembre 1978
 3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 26 octobre 1978
revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) Suisse
 le 19 mai 1978 (No. 5465/73) et la 19 mai 1978 (No. 5466/73) (8)
et le 7 septembre 1978 (No. 9407/78)

au nom de la déposante (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bid. Royal (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

De mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

26 octobre 1978

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

[Signature]

A 63007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'agit à lieu représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

ABIK
CO7C
CO7D

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

Ge: Patent/~~Öffn.~~ - Anmeldung

IN: DER SCHWEIZ

Vom: 19. MAI 1978

Vom: 19. MAI 1978

Vom: 7. SEPTEMBER 1978



PATENTANMELDUNG

in

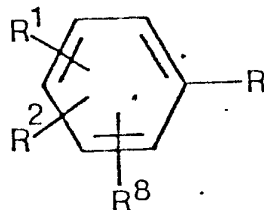
Luxemburg

Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT

Betr.: "Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten".



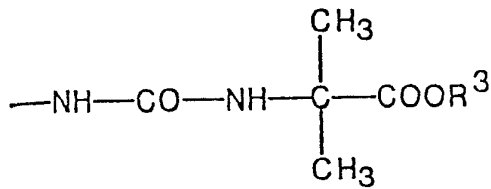
Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Harnstoffderivat der allgemeinen Formel



5 in der R¹ Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder
niederes Alkoxy, R² Wasserstoff, Halogen,
Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy und
R⁸ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt,
wobei R¹, R² und R⁸ in meta- oder para-Stellung
zum Rest R stehen; und worin ferner R eine Gruppe

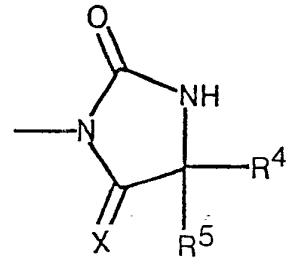
10
Mn/1.9.78

der Formel



(a)

oder

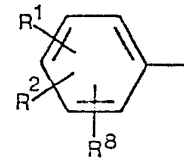


(b)

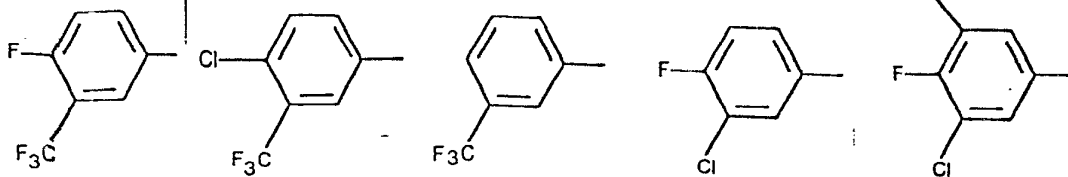
5 darstellt, worin R³ niederes Alkyl, X Sauerstoff oder Imino, R⁴ niederes Alkyl und R⁵ Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, unter der Voraussetzung, dass

(A) falls R⁸ Wasserstoff und R die Gruppe (b) mit R⁴ und R⁵ = Methyl bedeutet, R¹ Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy und R² Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy darstellt:

10 (B) falls R die Gruppe (b) und der Rest



eine der Gruppen



15 bedeutet, R⁵ Wasserstoff oder C₂-C₄ Alkyl darstellt.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" sowie der Ausdruck "niederes Alkoxy" beziehen sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl; Methoxy, Aethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, t-Butoxy. "Halogen" bedeutet alle vier Halogenatome, d.h. Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Der Substituent R^1 bzw. R^2 steht vorzugsweise in 3- oder 4-Stellung, der Substituent R^8 bevorzugt in 5-Stellung.

Die neuen erfindungsgemässen Präparate sind antiandrogen wirksam; sie können demnach als Arzneimittel Verwendung
5 finden, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer erhöhten androgenen Aktivität in Verbindung stehen, wie z.B. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Prostata-adenom.


Bevorzugte antiandrogen wirksame Präparate enthalten eine Verbindung der Formel I, worin R eine Gruppe (b) dar-
10 stellt, insbesondere eine solche mit X = Sauerstoff, d.h. ein Hydantoinderivat der Formel I. Bevorzugt sind ebenfalls solche antiandrogen wirksame Präparate mit einem Gehalt an Verbindungen der Formel I, in der R^1 Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^3 Methyl, R^8 Wasserstoff,
15 Chlor, Fluor oder Trifluormethyl und R 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

Bevorzugt wegen ihrer antiandrogenen Wirkungen sind insbesondere:

3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin;
N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-2-carbamoyl]-2-
20 methylalanin-methylester.

Ein Teil der erfindungsgemässen Präparate ist schistosomicid wirksam und kann demnach als Arznei-
mittel zur Verhütung und Therapie der Bilharziose Verwen-
dung finden. Es sind dies diejenigen Präparate, welche
25 als Wirkstoff ein Harnstoffderivat der Formel I enthalten, in der R^1 Halogen, Trifluormethyl, oder Nitro, R^2 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^4 und R^5 Methyl und R^8 Wasserstoff darstellt.

Bevorzugte schistosomicid wirksame Präparate enthal-
30 ten eine Verbindung der Formel I, worin R eine Gruppe (b) darstellt, insbesondere eine solche mit X = Sauerstoff, d.h. ein Hydantoinderivat der Formel I. Bevorzugt sind ebenfalls



solche schistosomicid wirksame Präparate mit einem Gehalt an Verbindungen der Formel I, in der R¹ Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R² Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R⁸ Wasserstoff und R 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

5 Bevorzugt wegen ihrer schistosomiciden Wirkung sind insbesondere:

3-(4-Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin;

3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin;

3-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin;

N-[(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-carbamoyl]-2-

10 methyl-alanin-methylester.

Die erfindungsgemässen Präparate können durch Verwendung von in der Pharmazie üblichen Herstellungsmethoden erhalten werden. Zu diesem Zweck wird der Wirkstoff der Formel I mit einem für die enterale oder parenterale Appli-
15 kation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie Gelatine, Milchzucker, Stärke, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen vermischt. Die Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten,
20 Dragées, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Sie können Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten. Auch andere therapeutisch wirksame Stoffe
25 können beigegeben werden.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten etwa 10-500 mg einer Verbindung der Formel I.

Die Dosierung wird entsprechend den individuellen Erfordernissen gewählt. Zum Beispiel können diese Verbindungen
30 in Dosierungen von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., verabreicht werden.

Als antischistosome Mittel verwendbare Dosierungsformen

enthalten zweckmässig etwa 10-500 mg, vorzugsweise etwa
100 mg einer Verbindung der Formel I. Die Dosierung ist
beispielsweise etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag
p.o., vorzugsweise etwa 1 mg/kg pro Tag p.o. Zweckmässiger-
5 weise wird diese Dosis in Anpassung an den Zustand des Pa-
tienten etwa 3-8 Monate täglich verabreicht.

Als schistosomicide Mittel verwendbare Dosierungs-
formen enthalten zweckmässig etwa 100-500 mg, vorzugsweise
etwa 250 mg einer Verbindung der Formel I. Die Dosierung
10 ist beispielsweise etwa 5 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag
p.o., vorzugsweise 25 mg/kg p.o. pro Tag. Diese Menge kann
in einer einzelnen Dosierung oder in mehreren unterteilten
Dosierungen verabreicht werden, je nach Bedürfnis des
Patienten und Vorschrift des Fachmannes. Zweckmässigerweise
15 wird diese Dosis in Anpassung an den Zustand des Patienten
an einem oder an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen ver-
abreicht.

Die antiandrogene Wirkung der erfindungsgemässen
Präparate kann durch folgenden Versuch nachgewiesen
20 werden:

Einer Gruppe von 5 männlichen, sterilisierten Ratten
werden täglich während 7 Tagen jeweils 10 mg des zu unter-
suchenden Präparates pro kg zusammen mit 0,5 mg Testosteron-
propionat pro kg s.c. verabreicht. 2 Kontrollgruppen zu je-
25 weils 5 Ratten erhalten jeweils keine Behandlung bzw.
nur Testosteronpropionat. Die Gewichts-
abnahme der ventralen Prostata und der Samenblase gibt ein
Mass für die antiandrogene Wirkung.

L

Die nachstehende Tabelle I gibt über einige Versuchsergebnisse Aufschluss.

Tabelle I

Verbindung	Ventrale Prostata mg	Samenblase mg
Kontrolle	17 \pm 2	25 \pm 2
Testosteronpropionat	140 \pm 11	88 \pm 5
3-(3,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	36 \pm 4	29 \pm 2
Kontrolle	14 \pm 1	24 \pm 2
Testosteronpropionat	121 \pm 13	100 \pm 9
N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester + Testosteronpropionat	61 \pm 6	47 \pm 11

h

Die schistosomicide Wirkung der erfindungsgemässen Präparate ergibt sich z.B. aus folgendem Versuch:

Mäuse werden subcutan mit 60 Cercarien von *Schistosoma mansoni* infiziert. 42 Tage nach der Infektion werden die
5 Tiere einmal bzw. (in einem weiteren Versuch) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit den zu prüfenden Präparaten peroral behandelt. Pro Präparat und Dosierung (mg/kg) werden 5-10 Tiere eingesetzt. Als Kontrolle dienen 10 unbehandelte Tiere. Die Sektion erfolgt 6 Tage bzw. 2-3 Wochen nach Behandlung
10 abschluss. Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber werden herauspräpariert und gezählt. Die prozentuale Verteilung der Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber wird berechnet und der Zustand der Würmer (lebend, tot) registriert. Die Präparatwirkung zeigt
15 sich in einem erhöhten Anteil der Würmer in den Gefässen der Leber und im Auftreten toter Würmer.

Zur Auswertung vergleicht man den prozentualen Anteil lebender und toter Wurmpaare in den Gefässen der Leber sowohl bei infizierten behandelten Tieren als auch bei infizierten aber unbehandelten Kontrolltieren. Die Bestimmung
20 der VD_{50} (Vermizide Dosis 50%: Die Dosis, die 50% der Wurmpaare abtötet) erfolgt nach der Probitmethode.

Einige Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle II zusammengefasst:

h

Tabelle II

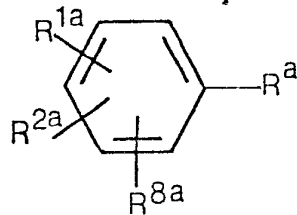
Verbindung	VD ₅₀ mg/kg p.o. (5 mal dosiert)
3-(4-Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl- hydantoin	69
N-[(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)- carbamoyl]-2-methylalanin-methylester	74
3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethyl- hydantoin	58
3-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl- hydantoin	77

Die toxische Wirkung an der Maus (Beobachtung nach 24 Stunden) wurde ebenfalls ermittelt und geht aus der nachstehenden Tabelle III hervor:

Tabelle III

Verbindung	LD ₅₀ mg/kg p.o.
3-(4-Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	600-1200
N-[(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester	> 5000
3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	2500-5000
3-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	1250-2500
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	625-1250

Einige der Harnstoffderivate der Formel I sind neue Verbindungen und sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Es handelt sich um die neuen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

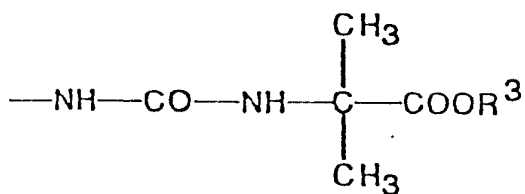


la

5

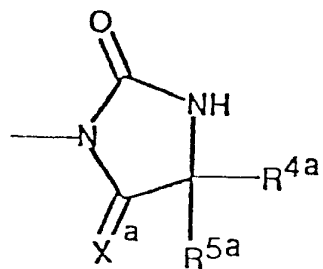
in der R^{1a} Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy, R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy und R^{8a} Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellen wobei R^{1a}, R^{2a} und R^{8a} in meta- oder para-Stellung zum Rest R^a stehen; und worin ferner R^a eine Gruppe der Formel.

10



(a)

oder



(ba)

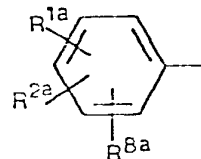
darstellt, worin R^3 niederes Alkyl, X^a Sauerstoff oder Imino, R^{4a} niederes Alkyl und R^{5a} Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, unter der Voraussetzung, dass

5

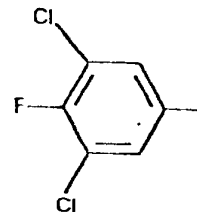
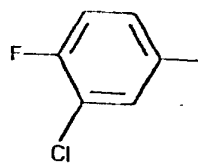
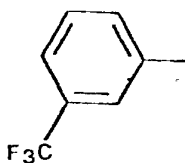
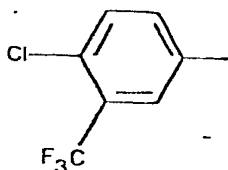
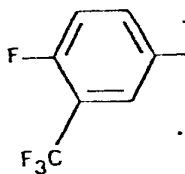
(A) falls R^{8a} Wasserstoff und R^a die Gruppe (b^a) mit R^{4a} und R^{5a} = Methyl bedeutet, R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy und R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy darstellt;

10

(B) falls R^a die Gruppe (b^a) und der Rest



eine der Gruppen

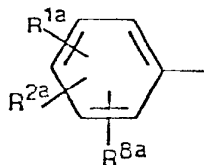


bedeutet,

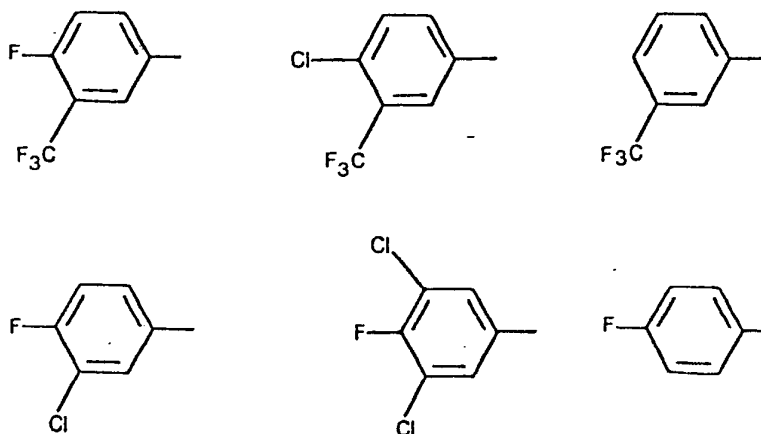
15

R^{5a} Wasserstoff oder C_2 - C_4 Alkyl darstellt;

(C) falls R die Gruppe (b^a) mit X = Sauerstoff bedeutet, der Rest



eine der nachfolgenden Gruppen ist:



Wegen ihrer antiandrogenen und schistosomiciden Wirkung bevorzugt sind diejenigen der neuen Harnstoffderivate der Formel Ia, worin R^a eine Gruppe (b^a) darstellt, insbesondere eine solche mit X^a= Sauerstoff, d.h. ein Hydantoinderivat der Formel Ia.

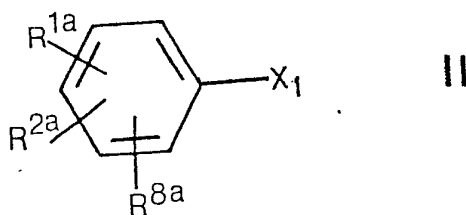
Wegen ihrer antiandrogenen Wirkung bevorzugt sind die neuen Harnstoffderivate der Formel Ia, in der R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R^{8a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet. Eine, wegen ihrer antiandrogenen Wirkung bevorzugte neue Verbindung der Formel Ia ist N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-15 methylester.

Schistosomicid wirksam sind diejenigen der neuen Harnstoffderivate der Formel I^a, worin R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{4a} und R^{5a} Methyl und R^{8a} Wasserstoff darstellt. Darunter sind diejenigen wegen ihrer schistosomiciden Wirkung bevorzugt, worin R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R^{8a} Wasserstoff und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet. Bevorzugte, schistosomicid wirksame neue Verbindungen der Formel Ia sind N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester und 3-(4-

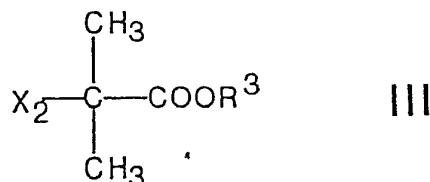
Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

Die neuen Harnstoffderivate der Formel Ia können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

- 5 a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



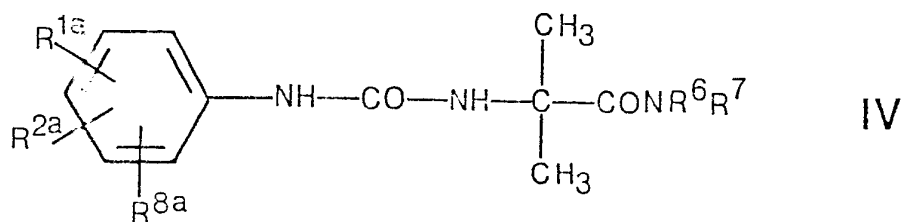
unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

in denen R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} und R^3 die obige Bedeutung haben und eines der Symbole X_1 und X_2 Amino und das andere die Isocyanatgruppe $-NCO$ darstellt, umsetzt, oder dass man

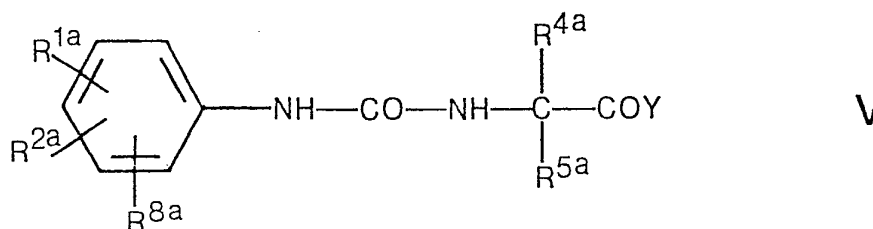
- 15 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



h

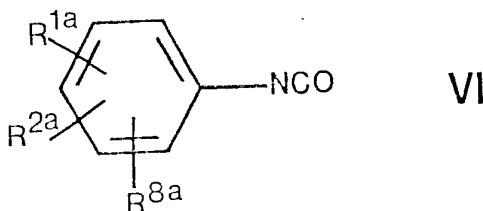
in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben, und R^6 und R^7 beide niederes Alkyl darstellen, einer Alkoholyse unter Verwendung eines Alkohols der Formel R^3OH , worin R^3 die obige Bedeutung hat, unterwirft, oder
5 dass man

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a =$ Sauerstoff bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



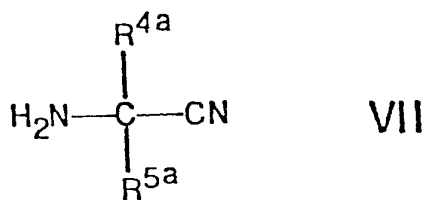
10 in der R^{1a} , R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} und R^{8a} die obige Bedeutung haben und Y die Gruppe $-OR^{30}$ oder $-NR^6R^7$ darstellt, worin R^6 und R^7 die obige Bedeutung haben und R^{30} Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, cyclisiert, oder dass man

15 d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a =$ Imino bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



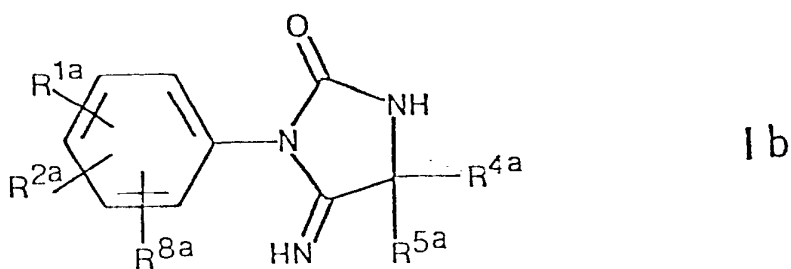
20 in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die obige Bedeutung haben, unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Handwritten mark



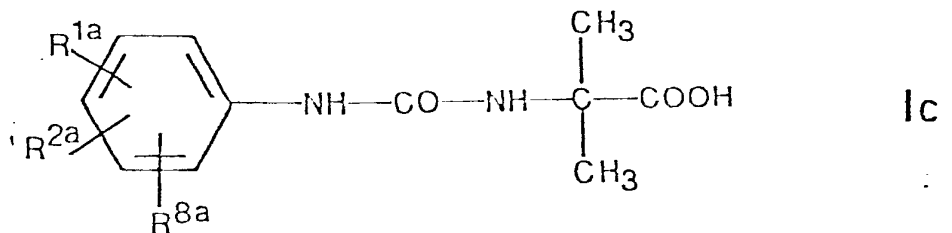
in der R^{4a} und R^{5a} die obige Bedeutung haben, umsetzt, oder dass man

5 e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $\text{X}^a = \text{Sauerstoff}$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} , R^{4a} und R^{5a} die obige Bedeutung haben, einer Hydrolyse unterwirft, oder dass man

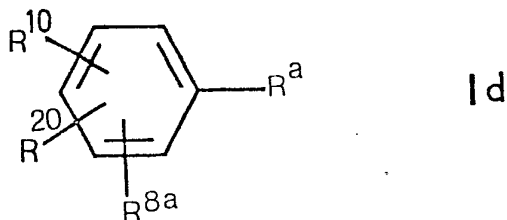
f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben, mit niedere Alkylgruppen abgebenden Verbindungen verestert,

oder dass man

g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^{1a} und/ oder R^{2a} Nitro darstellt, eine Verbindung der Formel



5

in der R^a und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben und R^{10} und R^{20} die oben für R^{1a} und R^{2a} gegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch mindestens eines der Symbole R^{10} und R^{20} Wasserstoff darstellt,

10 nitriert.

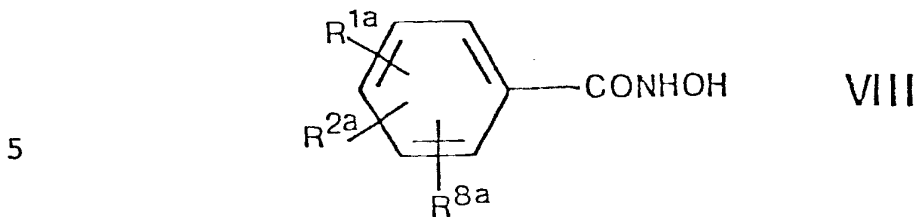
Die neuen Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Nachstehend werden die verschiedenen Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens zur Herstellung der neuen Harnstoffderivaté der Formel Ia näher erläutert.

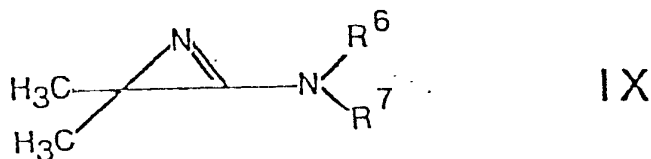
Die erfindungsgemässe wasserfreie Umsetzung der Ausgangsverbindungen der Formeln II und III führt zu Verbindungen der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt. Diese Additionsreaktion kann ohne Lösungsmittelzusatz, d.h. mittels einer Schmelze, oder auch durch Erwärmung in einem inerten, wasserfreien Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Aether, Dioxan, Benzol oder Toluol, durchgeführt werden. Die Temperatur für die Umsetzung liegt vorzugsweise im Bereiche von etwa 0° - 120° C. Beim Arbeiten mit einer Schmelze ist darauf zu achten, dass höhere Temperaturen bzw. längere Reaktionszeiten zur Cyclisation unter Bildung des entsprechenden Hydantoins führt (vgl. nachstehend). Die Reaktion soll deshalb rechtzeitig unterbrochen werden, was beispielsweise durch dünnschichtchrom-

matographische Kontrolle bewerkstelligt werden kann.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel IV kann durch Umsetzung einer substituierten Benzhydroxamsäure der allgemeinen Formel



in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die obige Bedeutung haben, mit einem Azirinderivat der allgemeinen Formel




in der R^6 und R^7 die oben gegebene Bedeutung haben, erfolgen. Die Reaktion gelingt in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Aether oder Dioxan, bei Zimmertemperatur oder unter leichtem Erwärmen, z.B. auf 50°C .

Die erfindungsgemäße Alkoholyse der Ausgangsamide der Formel IV erfolgt unter Zuhilfenahme eines niederen Alkanols, vorzugsweise Methanol oder Aethanol, und führt zu Carbonsäureestern der Formel Ia, worin R^a die Gruppe (a) darstellt. Vorzugsweise wird unter sauren, z.B. mineral-sauren Bedingungen gearbeitet, beispielsweise in methanolischer bzw. äthanolischer Salzsäure. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, sie kann jedoch erwünschtenfalls bis auf die Siedetemperatur des Reaktionsgemisches erhöht werden.

Die Herstellung der Ausgangsamide bzw. -ester der

Formel V kann in Analogie zur Herstellung der Amide der Formel IV bzw. der Ester der Formel Ia aus den Verbindungen II und III erfolgen. Zur Herstellung einer Carbonsäure der Formel V kann man ein Amid der Formel V in einem inerten
5 organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol oder Aethanol, lösen und mit wässrigem Alkali, z.B. Natron- oder Kalilauge, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches behandeln. Die entsprechende Carbonsäure der Formel Ia wird in üblicher Weise
10 durch Neutralisation des gebildeten Carbonsäuresalzes, beispielsweise mit einer Mineralsäure, erhalten.

Die erfindungsgemäße Cyclisation der Ausgangsamide bzw. -ester der Formel V führt zu Hydantoinderivaten der Formel Ia, und zwar solchen, worin R^a die Gruppe (b^a) mit
15 $X^a =$ Sauerstoff bedeutet. Diese Cyclisation erfolgt z.B. unter den Bedingungen einer sauren Hydrolyse, vorzugsweise durch Behandeln mit einer wässrigen Mineralsäure, wie wässriger Salzsäure. Die saure Hydrolyse von Amiden der Formel V erfolgt vorteilhaft in einem inerten organischen
20 Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, und bei etwa Raumtemperatur, wobei auch bei höheren Temperaturen, z.B. bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gearbeitet werden kann. Der Ringschluss von Estern der Formel V erfolgt bevorzugt mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Aceton, Methyläthylketon, Tetrahydrofuran,
25 Dimethoxyäthan oder Dioxan. Ein bevorzugtes Cyclisierungsmittel besteht aus 6-n wässriger Salzsäure und Aceton in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1:1. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, wobei auch niedrigere Reaktionstemperaturen,
30 z.B. bis Raumtemperatur, mit entsprechend längeren Reaktionszeiten angewendet werden können. Ausgangsester der Formel V können ebenfalls durch Erwärmen ohne Lösungsmittel, d.h. mittels einer Schmelze, cyclisiert werden. Die Temperatur für diese Schmelzreaktion liegt vorzugsweise im Bereich
35 von etwa 100-200°C, insbesondere im Bereiche von etwa 120-160°C. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird diese



Cyclisierung durch Einsatz der für die Herstellung der Ausgangsester der Formel V verwendbaren Verbindungen der obigen Formeln II und III durchgeführt, wobei die Reaktion durch Wahl genügender Reaktionszeit bzw. Reaktionstemperatur ohne Isolierung der intermediär gebildeten Ester der Formel V bis zum gewünschten Cyclisationsprodukt, d.h. Hydantoin der Formel Ia, läuft. Die Reaktion kann beispielsweise dünn-schichtchromatographisch verfolgt werden.

Die erfindungsgemäße wasserfreie Umsetzung der Ausgangsverbindungen der Formeln VI und VII führt zu Iminoimidazolidinonderivaten der Formel Ia, d.h. worin R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a = \text{Imino}$ bedeutet. Die Reaktion kann unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden wie die oben beschriebene Cyclisation unter Verwendung von Ausgangsverbindungen der Formeln II und III, d.h. mittels einer Schmelze. Es ist auch möglich, die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III mit einem ätherischen Lösungsmittel zu erhitzen, z.B. mit Dioxan oder Dimethoxyäthan.

Die erfindungsgemäße Hydrolyse der Iminoimidazolidinonderivate der Formel Ib führt zu entsprechenden Hydantoinen der Formel Ia, d.h. worin R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a = \text{Sauerstoff}$ bedeutet. Die Hydrolyse kann, gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels, durch Behandeln z.B. mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäße Veresterung der Carbonsäure der Formel Ic führt zu Estern der Formel Ia, worin R^a die Gruppe (a) darstellt. Die Veresterung erfolgt in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einer niederalkalischen Mineralsäure, z.B. methanolischer Salzsäure, mit einem niederen Alkylhalogenid, z.B. Methyljodid, und einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, oder mit Diazomethan in

einem ätherischen Lösungsmittel, wie Aether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Die Veresterungstemperatur liegt im allgemeinen im Bereiche von etwa 0-50°C.

Die erfindungsgemässe Nitrierung der Verbindungen der Formel Id führt zu Nitroderivaten der Formel Ia, worin R^{1a} und/oder R^{2a} Nitro darstellen. Zu diesem Zweck wird die Verbindung der Formel Id in an sich bekannter Weise nitriert, z.B. durch Behandeln mit Salpetersäure, mit Salpetersäure und Schwefelsäure, mit Salpetersäure und Eisessig oder Essigsäureanhydrid oder auch mit einem Alkalimetallnitrat und Schwefelsäure. Die Nitrierung wird vorzugsweise bei niedriger Temperatur durchgeführt, beispielsweise bei etwa 0°C bis Raumtemperatur.

Diejenigen der Verbindungen der Formel I, welche nicht unter Formel Ia fallen, werden in ganz analoger Weise wie oben für die neuen Verbindungen der Formel Ia beschrieben hergestellt.

Die Verbindungen der Formel I sind zum Teil kristalline, feste Substanzen, die in niederen Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Hexamethylphosphorsäuretriamid und z.T. auch in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform, Methylenechlorid und Tetrachlorkohlenstoff, relativ gut löslich und in Aether, Benzol, und Wasser relativ schwerlöslich sind.

Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Die Temperaturen sind in °C angegeben.

2

Beispiel 1

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammen-
setzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
5	Milchzucker	40,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Aethylcellulose	4,0 mg
	Talcum	1,8 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,2 mg</u>
10		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Mais-
stärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose
in 16 ml Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird bei
40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat ver-
mischt und zu Tabletten gepresst.

Gewicht einer Tablette	180 mg
Wirkstoffgehalt einer Tablette	100 mg

Beispiel 2

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammen-
setzung:

	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	100,0 mg
	Maisstärke	85,0 mg
	Aethylcellulose	10,0 mg
25	Talcum	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Mais-
stärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose
in 40 ml Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird bei

40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

Gewicht einer Tablette	450 mg
Wirkstoffgehalt einer Tablette	250 mg

5

Beispiel 3

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
	Milchzucker	62,0 mg
	Maisstärke	12,0 mg
10	Talcum	<u>6,0 mg</u>
		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abgefüllt

Kapselfüllgewicht	180 mg
Wirkstoffgehalt	100 mg

Beispiel 4

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

20	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	155,0 mg
	Maisstärke	30,0 mg
	Talcum	<u>15,0 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abgefüllt.

	Kapselfüllgewicht	450 mg
30	Wirkstoffgehalt	250 mg

Beispiel 5

23,5 g (83 mMol) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[1-(dimethyl-
carbamoyl)-l-methyläthyl]-harnstoff werden in 1000 ml ab-
solutem Methanol gelöst und mit 7,5 ml (83 mMol) methano-
lischer Salzsäure zwei Tage bei Zimmertemperatur gerührt.
Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand nach Zugabe
von 50 ml Wasser mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die
Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und ein-
gedampft. Der Rückstand wird aus Chloroform-Hexan kristal-
lisiert: man erhält N-[(4-Chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methyl-
alanin-methylester, der bei 148-150° schmilzt.

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (270,72):

C 53,24, H 5,58, N 10,35, Cl 13,10%

15 Gefunden: C 53,40, H 5,69, N 10,30, Cl 13,19%

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte 1-(4-Chlor-
phenyl)-3-[1-(dimethylcarbamoyl)-l-methyläthyl]-harnstoff
kann wie folgt hergestellt werden:

43,7 g (0,255 Mol) p-Chlorbenzhydroxamsäure werden
in 1300 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und in einer
Argonatmosphäre mit 33 ml (0,255 Mol) 3-Dimethylamino-
2,2-dimethyl-2H-azirin versetzt. Nach viertägigem Rühren
bei Zimmertemperatur wird das ausgefallene Produkt abfil-
triert und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Man erhält
1-(4-Chlorphenyl)-3-[1-(dimethylcarbamoyl)-l-methyläthyl]-
harnstoff vom Schmelzpunkt 216-218°.

Analyse:

Berechnet für $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$:

C 55,03, H 6,39, N 14,81, Cl 12,49%

30 Gefunden: C 55,07, H 6,53, N 14,74, Cl 12,67%

In der gleichen Weise erhält man 1-(4-Nitrophenyl)-
3-[1-(dimethylcarbamoyl)-l-methyläthyl]-harnstoff, der bei

215^o (Zers.) schmilzt.

Beispiel 6

Eine Suspension von 33,8 g (115 mMol) 1-(4-Nitrophenyl)-3-[1-(dimethylcarbamoyl)-1-methyläthyl]-harnstoff
5 in 1000 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 300 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die erhaltene Lösung wird zwei Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Aether umkristallisiert.
10 Man erhält 3-(4-Nitrophenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin, das bei 176-177^o schmilzt.

Die gleiche Verbindung wird durch Nitrierung von 3-
15 Phenyl-5,5-dimethylhydantoin (17,0 g) mit Natriumnitrat (7,1 g) und konzentrierter Schwefelsäure (160 ml) erhalten.

Beispiel 7

15,1 g (119 mMol) p'-Chloranilin werden in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und 15 Minuten mit einer
20 Lösung von 17,0 g (119 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäuremethylester in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Nach dreitägigem Kochen unter Rückflussbedingungen wird die Lösung zur Trockene eingedampft. Das verbleibende Produkt wird zweimal aus Methylenchlorid kristallisiert. Nach 6-stündigem Trocknen unter stark vermindertem
25 Druck bei 40^o erhält man N-[(4-Chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester, der bei 147-148^o schmilzt.

In der gleichen Weise können hergestellt werden:

N-[(3-Chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (2 Tage unter Rückflussbedingungen); Smp. 135-136^o.



N-[(3,4-Dichlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (2 Tage unter Rückflussbedingungen); Smp. 153-154°.

5 N-[(4-Bromphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (2 Tage unter Rückflussbedingungen); Smp. 143-145°.

N-[(4-Fluorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (1 Tag unter Rückflussbedingungen); Smp. 132°.

Beispiel 8

9,75 g (50 mMol) 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid und
10 7,15 g (50 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäure-methylester werden bei 80° geschmolzen und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Das dabei auskristallisierte Produkt wird aus Isopropanol/Methylenchlorid umkristallisiert und
15 20 Stunden unter stark vermindertem Druck bei 50° getrocknet. Man erhält N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester, der bei 141-142° schmilzt.

Analyse:

Berechnet für $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O_3$ (338,71):

C 46,10, H 4,17, N 8,27%


20 Gefunden: C 46,17, H 4,14, N 8,26%

In der gleichen Weise erhält man:

N-[(4-Chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (Schmelze 10 Minuten bei 140°); Smp. 148-150°.

25 N-[(4-Trifluormethylphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (Schmelze 60 Minuten bei 120°); Smp. 156° (Sinterung) 220° (Zers.).

N-[(4-Jodphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (Schmelze 30 Minuten bei 90°); Smp. 148-149°.



N-[(3-Nitro-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (Schmelze 30 Minuten bei 100°); Smp. 142-143°.

N-[(3-Trifluormethylphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester (Schmelze 120 Minuten bei 130°).

5 Beispiel 9

Eine Lösung von 17,2 g (67,5 mMol) N-[(4-Fluorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester in 150 ml 6-n wässriger Salzsäure und 50 ml Aceton werden 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend eingeengt. Das ausgefallene Pro-
10 dukt wird zuerst bei 40°/15 Torr getrocknet und anschlies- send aus Toluol umkristallisiert. Nach 20-stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck bei 50° erhält man 3-(4-Fluorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin vom Schmelzpunkt 166-167°.

In der gleichen Weise erhält man:

15 3-(4-Bromphenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 172-173°.

3-(4-Trifluormethylphenyl)-5,5-dimethylhydantoin;
Smp. 175-176°.

3-(3-Nitro-4-chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin;
Smp. 165-166°.

20 3-(3,4-Dichlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin; .
Smp 193-194°.

3-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 136-137°.

Beispiel 10

17,0 g (83 mMol) 3-Phenyl-5,5-dimethylhydantoin
25 werden in 160 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Bei 0° werden während 40 Minuten 7,07 g (83 mMol) Natrium- nitrat eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei 0° und anschliessend 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen, mit Methylen-
30 chlorid extrahiert und der Extrakt über Natriumsulfat ge- trocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das ver-

bleibende Produkt aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach 16-stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck 3-(4-Nitrophenyl)-5,5-dimethylhydantoin vom Schmelzpunkt 176-177°.

5 Analyse:

Berechnet für $C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249,23):

C 53,01, H 4,45, N 16,86%

Gefunden C 53,08, H 4,38, N 16,82%.

Beispiel 11

10 Ein Gemisch von 2,91 g (20 mMol) 3-Chlor-4-fluoranilin und 3,01 g (21 mMol) 2-Isocyanato-propionsäureäthylester wird 9 1/2 Stunden bei 130-140° gehalten. Nach Kristallisation aus Chloroform/Methanol erhält man 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-methyl-hydantoin vom Smp. 174-175,5°.

15 Analyse:

Berechnet für $C_{10}H_8ClFN_2O_2$ (242,64):

C 49,50, H 3,32, N 11,55, Cl 14,61%

Gefunden: C 49,49, H 3,18, N 11,51, Cl 14,82%

Beispiel 12

20 6,65 g (30 mMol) 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-isocyanat und 4,4 g (30 mMol) 2-Amino-2-äthyl-buttersäure-methylester werden 5 Minuten auf 100° geheizt. Das Rohprodukt 2-(N-[(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-carbamoyl]-amino-2-äthyl-buttersäuremethylester) wird in 200 ml Aceton
25 und 200 ml 6N HCl auf dem Dampfbad 8 Stunden geheizt. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation aus Petroläther und aus Methylenchlorid/
30 Hexan erhält man 3-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-5,5-diäthylhydantoin vom Schmelzpunkt 86-87°.

Analyse:

Berechnet für $C_{14}H_{14}ClF_3N_2O_2$ (334,72):

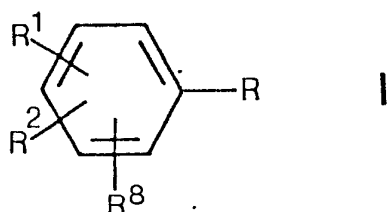
C 50,24, H 4,22, N 8,37%

5 Gefunden: C 50,40, H 4,34, N 8,27%

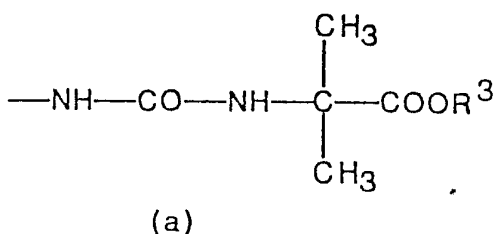


Patentansprüche

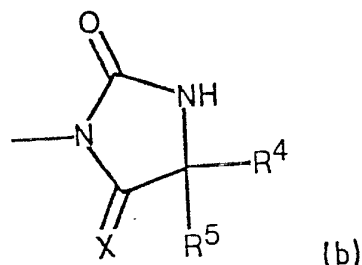
1. Pharmazeutisches Präparat gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Harnstoffderivat der allgemeinen Formel



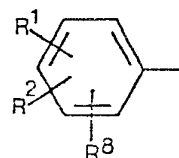
5 in der R¹ Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder
niederer Alkoxy, R² Wasserstoff, Halogen,
Trifluormethyl, Nitro oder niederer Alkoxy und
R⁸ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt,
wobei R¹, R² und R⁸ in meta- oder para-Stellung
10 zum Rest R stehen; und worin ferner R eine Gruppe
der Formel



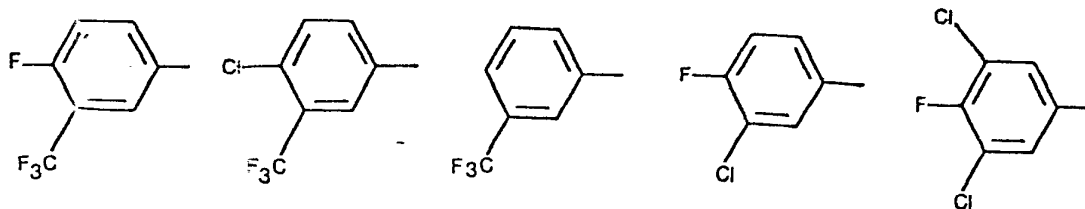
oder



15 darstellt, worin R³ niederer Alkyl, X Sauerstoff
oder Imino, R⁴ niederer Alkyl und R⁵ Wasser-
stoff oder niederer Alkyl darstellt, unter der
Voraussetzung, dass
(A) falls R⁸ Wasserstoff und R die Gruppe (b) mit
R⁴ und R⁵ = Methyl bedeutet,
R¹ Halogen, Trifluormethyl oder niederer Alkoxy und R²
20 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederer
Alkoxy darstellt;
(B) falls R die Gruppe (b) und der Rest



eine der Gruppen



bedeutet,

R⁵ Wasserstoff oder C₂-C₄ Alkyl darstellt.

5 2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R² Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R³ Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl und R⁵ 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

10 3. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R² Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R⁴ und R⁵ Methyl und R⁸ Wasserstoff darstellt.

15 4. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R² Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R⁸ Wasserstoff und R⁵ 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

20 5. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin enthält.

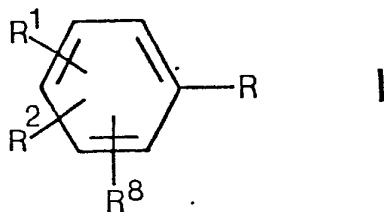
 6. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester enthält.

25 7. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es 3-(4-Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin enthält.

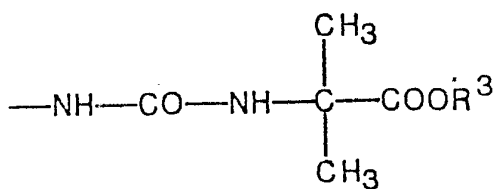
6

8. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es 3-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin enthält.

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Harnstoff-
5 derivat der allgemeinen Formel

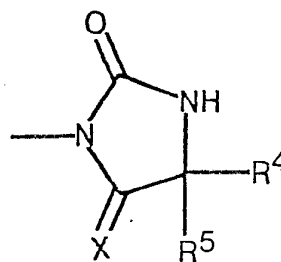


10 in der R¹ Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy, R² Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy und R⁸ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt, wobei R¹, R² und R⁸ in meta- oder para-Stellung zum Rest R stehen; und worin ferner R eine Gruppe der Formel:



(a)

oder

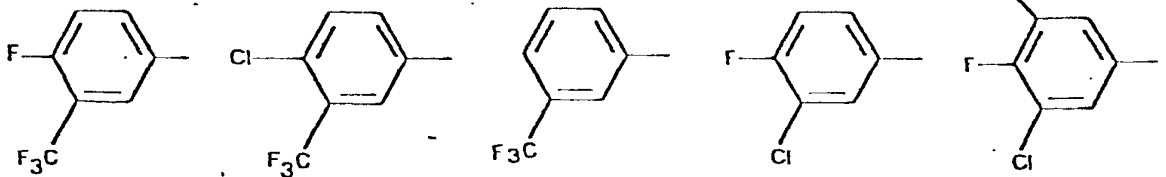
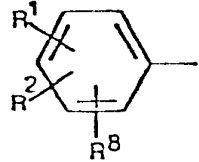


(b)

15 darstellt, worin R³ niederes Alkyl, X Sauerstoff oder Imino, R⁴ niederes Alkyl und R⁵ Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, unter der Voraussetzung, dass

20 (A) falls R⁸ Wasserstoff und R die Gruppe (b) mit R⁴ und R⁵ = Methyl bedeutet, R¹ Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy und R² Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy darstellt;

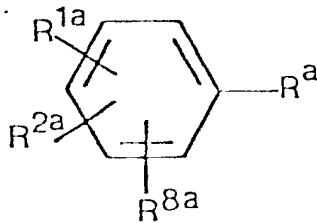
(B) falls R die Gruppe (b) und der Rest eine der Gruppen



bedeutet,

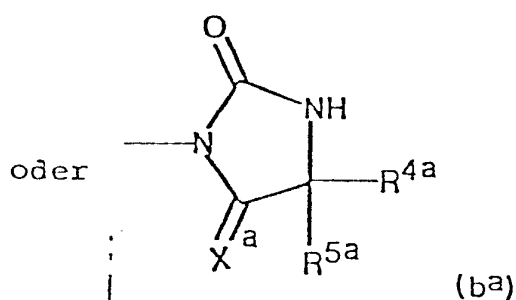
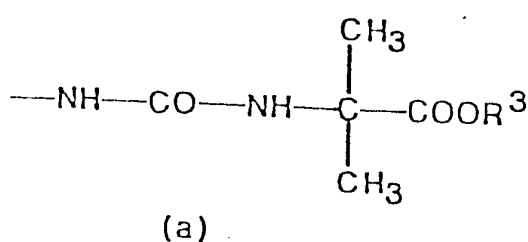
5 R⁵ Wasserstoff oder C₂-C₄ Alkyl darstellt, als wirksamen Bestandteil mit zur therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern und/oder Excipientien vermischt.

10: Verfahren zur Herstellung von Harnstoffderivaten für allgemeine Formel



1a

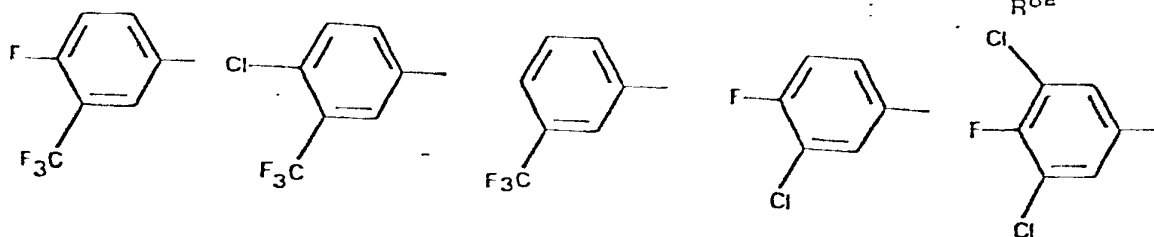
5 in der R^{1a} Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder
niederes Alkoxy, R^{2a} Wasserstoff, Halogen,
Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy und
 R^{8a} Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt,
wobei R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} in meta- oder para-Stellung
zum Rest R^a stehen; und worin ferner R^a eine Gruppe
der Formel:



10 darstellt, worin R^3 niederes Alkyl, X^a Sauerstoff
oder Imino, R^{4a} niederes Alkyl und R^{5a} Wasser-
stoff oder niederes Alkyl darstellt, unter der
Voraussetzung, dass

(A) falls R^{8a} Wasserstoff und R^a die Gruppe (b^a) mit
 R^{4a} und R^{5a} = Methyl bedeutet,
 R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy und
 R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederes
Alkoxy darstellt;

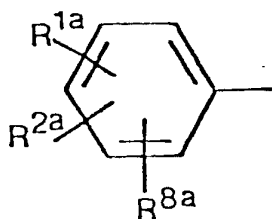
(B) falls R^a die Gruppe (b^a) und der Rest
eine der Gruppen



bedeutet,
 R^{5a} Wasserstoff oder C_2 - C_4 Alkyl darstellt;

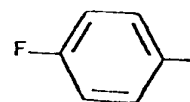
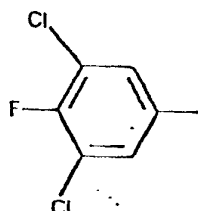
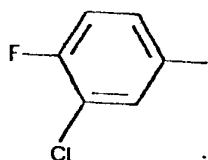
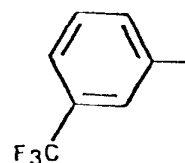
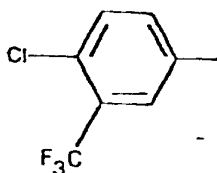
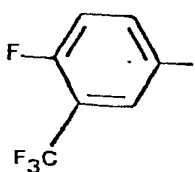
(C) falls R^a die Gruppe (b^a) mit X^a = Sauerstoff bedeutet,

der Rest



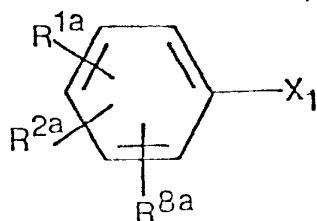
eine der nachfolgenden

Gruppen ist:



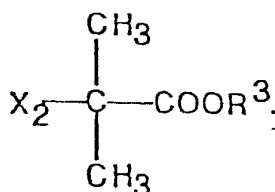
5 dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

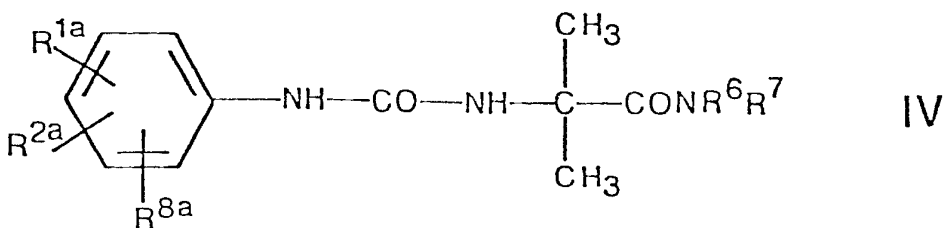
10 unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



III

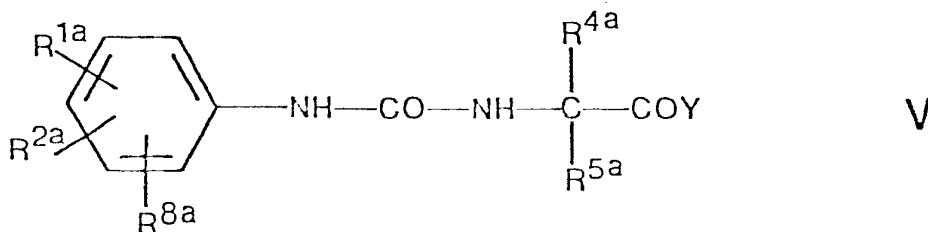
in denen R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} und R^3 die obige Bedeutung haben und eines der Symbole X_1 und X_2 Amino und das andere die Isocyanatgruppe $-NCO$ darstellt, umsetzt, oder dass man

- 5 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



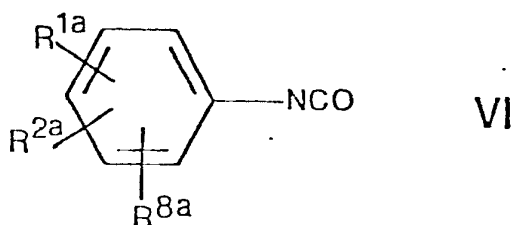
- 10 in der R^{1a}, R^{2a} und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben und R^6 und R^7 beide niederes Alkyl darstellen, einer Alkoholyse unter Verwendung eines Alkohols der Formel R^3OH , worin R^3 die obige Bedeutung hat, unterwirft, oder dass man

- 15 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a = \text{Sauerstoff}$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

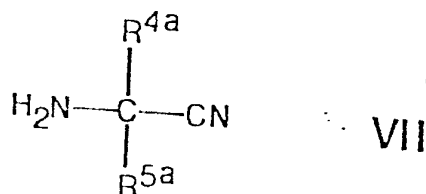


- 20 in der $R^{1a}, R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}$ und R^{8a} die obige Bedeutung haben und Y die Gruppe $-OR^{30}$ oder $-NR^6R^7$ darstellt, worin R^6 und R^7 die obige Bedeutung haben und R^{30} Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, cyclisiert, oder dass man

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a = \text{Imino}$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

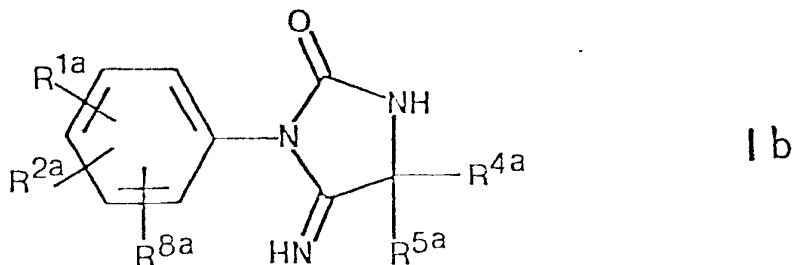


5 in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die obige Bedeutung haben, unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



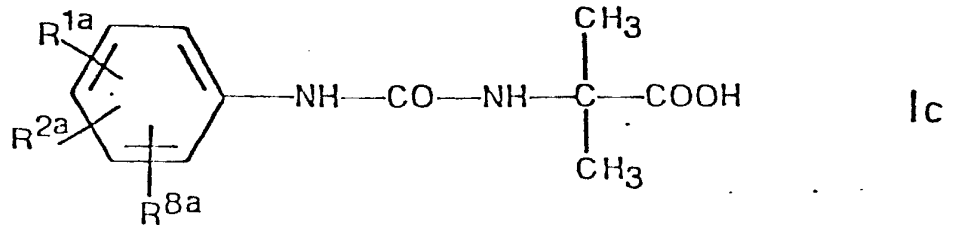
10 in der R^{4a} und R^{5a} die obige Bedeutung haben, umsetzt, oder dass man

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (b^a) mit $X^a = \text{Sauerstoff}$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



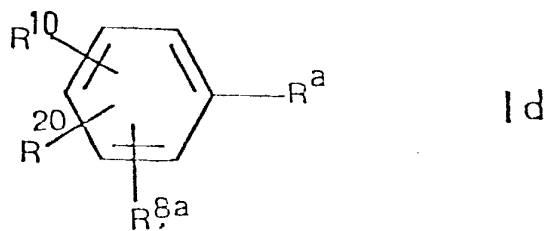
15 in der R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} , R^{4a} und R^{5a} die obige Bedeutung haben, einer Hydrolyse unterwirft, oder dass man

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R^a die Gruppe (a) darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben,
mit niedere Alkylgruppen abgebenden Verbindungen verestert,
oder dass man

g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in
10 der R^{1a} und/oder R^{2a} Nitro darstellt, eine Verbindung der
Formel



15 in der R^a und R^{8a} die oben gegebene Bedeutung haben und
 R^{10} , R^{20} die oben für R^{1a} und R^{2a} gegebenen Bedeutungen
besitzen, wobei jedoch mindestens eines der Symbole
 R^{10} und R^{20} Wasserstoff darstellt,
nitriert.

11. Verfahren nach Anspruch 10 zur
Herstellung von Harnstoffderivaten der Formel Ia, in der
20 R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor,
Fluor oder Trifluormethyl, R^3 Methyl, R^{8a} Wasserstoff, Chlor,
Fluor oder Trifluormethyl und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl
bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

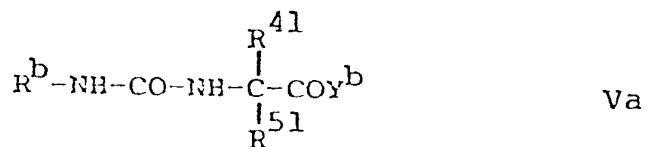
12. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung von Harnstoffderivaten der Formel Ia, in der R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{4a} und R^{5a} Methyl und R^{8a} Wasserstoff darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung von Harnstoffderivaten der Formel Ia, in der R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R^{8a} Wasserstoff und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

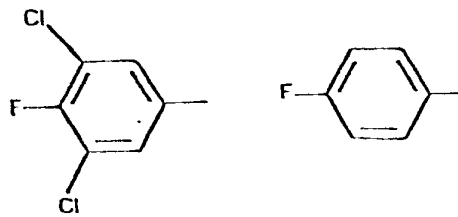
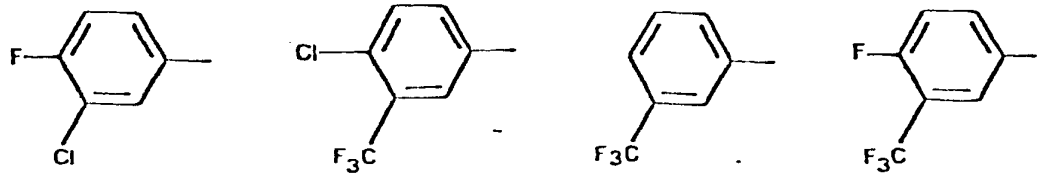
14. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung von N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung von 3-(4-Fluor-phenyl)-5,5'-dimethyl-hydantoin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

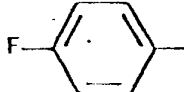
16. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



in der R⁴¹ niederes Alkyl und R⁵¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl und Y^b die Gruppe -OR³ oder -NR⁶R⁷ darstellt, worin R³, R⁶ und R⁷ niederes Alkyl bedeuten, und worin ferner R^b eine der nachstehenden Gruppen ist:

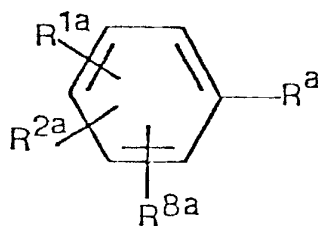


, wobei

- falls R^b eine der ersten fünf Gruppen darstellt, R^{41} C_2-C_4 Alkyl und/oder R^{51} Wasserstoff oder C_2-C_4 Alkyl bedeutet;
- 5 - falls R^b die Gruppe  und R^{41} und

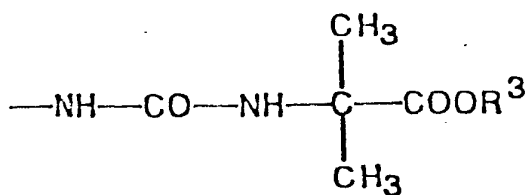
R^{51} beide Methyl darstellen,
| Y^b die Gruppe $-NR^6R^7$ ist.

17.. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

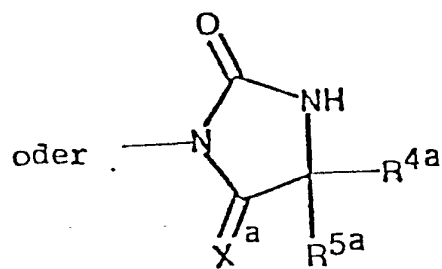


1a

- 1: in der R^{1a} Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy, R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder niederes Alkoxy und R^{8a} Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt, wobei R^{1a} , R^{2a} und R^{8a} in meta- oder para-Stellung zum Rest R^a stehen; und worin ferner R^a eine Gruppe der Formeln



(a)



(ba)

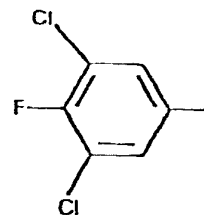
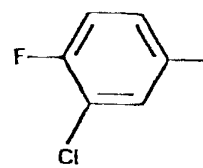
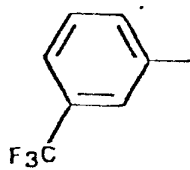
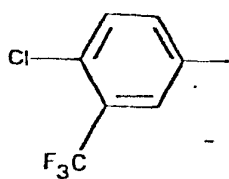
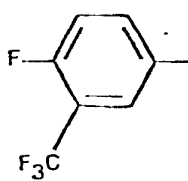
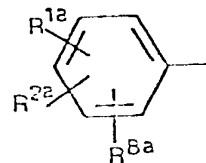
darstellt, worin R^3 niederes Alkyl, X^a Sauerstoff oder Imino, R^{4a} niederes Alkyl und R^{5a} Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, unter der Voraussetzung, dass

5

- (A) falls R^{8a} Wasserstoff und R^a die Gruppe (b^a) mit R^{4a} und R^{5a} = Methyl bedeutet, R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy und R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy darstellt;

10

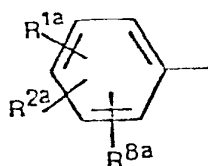
- (B) falls R^a die Gruppe (b^a) und der Rest eine der Gruppen



bedeutet,

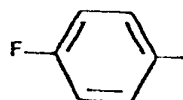
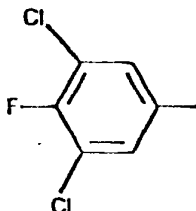
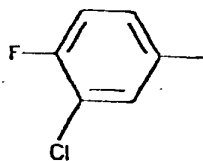
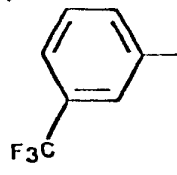
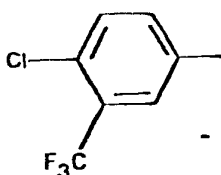
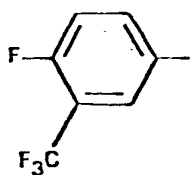
15

- R^{5a} Wasserstoff oder C_2-C_4 Alkyl darstellt;
 (C) falls R^a die Gruppe (b^a) mit X^a = Sauerstoff bedeutet, der Rest



eine der nachfolgenden

Gruppen ist:



18. Harnstoffderivate nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R^{8a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

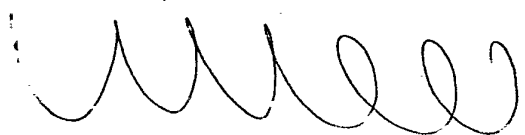
19. Harnstoffderivate nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{2a} Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro, R^{4a} und R^{5a} Methyl und R^{8a} Wasserstoff darstellt.

20. Harnstoffderivate nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R^{2a} Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl, R³ Methyl, R^{8a} Wasserstoff und R^a 5,5-Dimethyl-3-hydantoyl bedeutet.

21. N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalanin-methylester.

22. 3-(4-Fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

* * *



Handwritten signature or scribble at the bottom of the page.