



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 233/76
C 07 D 403/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

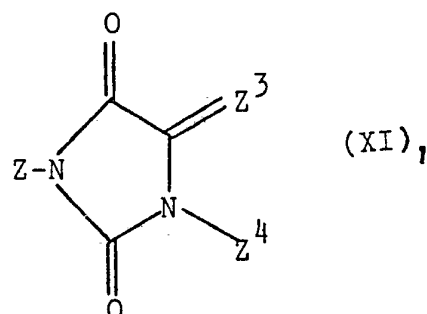
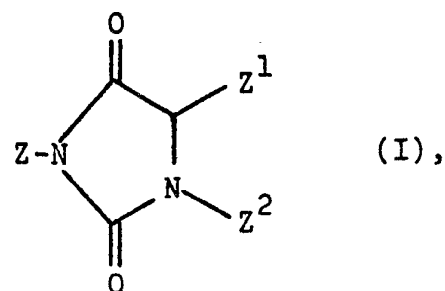
646 426

<p>21 Gesuchsnummer: 577/84</p> <p>62 Teilgesuch von: 6796/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 02.06.1977</p> <p>30 Priorität(en): 03.06.1976 GB 22877/76 02.12.1976 GB 50340/76 23.03.1977 GB 12145/77</p> <p>24 Patent erteilt: 30.11.1984</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 30.11.1984</p>	<p>73 Inhaber: The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)</p> <p>72 Erfinder: Caldwell, Albert Gordon, West Wickham/Kent (GB) Whittaker, Norman, Beckenham/Kent (GB)</p> <p>74 Vertreter: Andrew Kerr, Patentanwalt, Arlesheim</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

54 Verfahren zur Herstellung von Hydantoin-Derivaten.

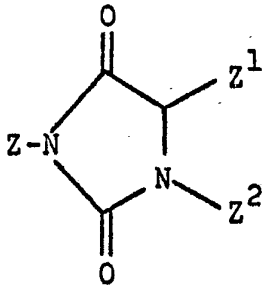
57 Hydantoinderivate der Formel I werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel XI reduziert. Die Substituenten in den Formeln I und XI haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Hydantoinderivate der Formel I weisen pharmakologische Eigenschaften auf, welche mit denen der natürlichen Prostaglandine verwandt sind.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Hydantoinderivaten der Formel I



worin

Z Wasserstoff oder Alkyl; eine der Gruppen

Z¹ und Z² die Gruppe -CH₂-X-X¹-X², worin

X Phenylen, -C≡C-, cis- oder trans-CH=CH- oder

-CH₂-CQ₂, worin jedes Q unabhängig Wasserstoff und Alkyl oder die beiden Q zusammen eine Alkylengruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen darstellen;

X¹ eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin gegebenenfalls eine ihrer Methylengruppen durch eine Oxa(-O-)gruppe ersetzt ist, vorausgesetzt, dass mindestens ein Kohlenstoffatom die Oxagruppe von einer -C≡C-, -CH=CH- oder -CO-Gruppe trennt; und

X² 5-Tetrazolyl, Carboxyl, Carboxamid, Hydroxymethylen oder Alkoxy-carbonyl

bedeuten, und die andere der Gruppen

Z¹ und Z² die Gruppe -Y-Y¹-Y²-Y³, worin

Y -CR₂CH₂-, wobei jedes R unabhängig Wasserstoff und Methyl ist;

Y¹ Carbonyl, Methylen, eine durch Hydroxy oder durch Hydroxy und Alkyl substituierte Methylengruppe;

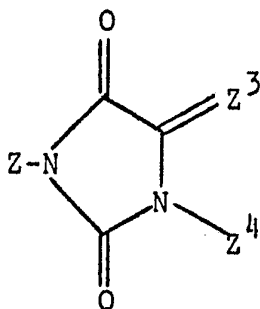
Y² eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls an dem Y¹ benachbarten Kohlenstoffatom durch ein oder zwei voneinander unabhängigen Alkyl-, Bicycloalkyl- oder Cycloalkylgruppen substituiert sein kann;

Y³ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy oder Benzyloxy, worin jede der Gruppen Phenyl, Benzyl, Phenoxy und Benzyloxy im Benzolring durch eine oder mehrere der Gruppen Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Acylamino, Alkenyl, Alkoxy, Phenyl und Alkyl substituiert sein können, welche wiederum durch eine oder mehrere Halogene substituiert sein können; oder

Y eine Bindung, -CH₂- oder -CH₂.CH₂-; und

Y¹, Y² und Y³ zusammen eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Cycloalkylgruppe bilden, die sie von dem Hydantoinring trennt,

bedeuten, und von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XI



(XI)

worin

Z³ = CR-CH₂-Y¹-Y²-Y³; und

Z⁴ -CH₂-X-X¹-X²; oder

Z³ = CH-X-X¹-X²; und

Z⁴ -Y-Y¹-Y²-Y³

bedeuten, mit einem entsprechenden Reduktionsmittel reduziert und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ein anderes gewünschtes Salz der Formel I überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion mittels katalytischer Hydrierung durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin, Palladium, Ruthenium oder Rhodium durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Zinn-(III)-chlorid verwendet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

Z Wasserstoff;

X² Carboxyl oder Alkoxy-carbonyl bedeuten, und, wenn Y² und Y³ zusammengenommen sind, sie eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

Z Wasserstoff;

X Phenylen, cis-CH=CH- oder -CH₂-CH₂-;

X² Carboxyl oder Alkoxy-carbonyl; und

R Wasserstoff

bedeuten, und worin Y² und Y³ zusammen keine Cycloalkylgruppe bilden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

Z Wasserstoff;

X cis-CH=CH- oder -CH₂-CH₂-;

X¹ eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

X² Carbonyl oder Alkoxy-carbonyl;

Y -CH₂-CH₂-

bedeuten und Y² und Y³ zusammen keine Cycloalkylgruppe bilden und Y³ Wasserstoff bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die folgenden Verbindungen herstellt:

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethylpentyl)-

-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxynonyl)-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethyloctyl)-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-3-cyclobutylpropyl)-

-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-3-cyclopentylpropyl)-

-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-3-cyclohexylpropyl)-

-hydantoin;

5-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-1-(3-hydantoinoxooctyl);

und deren Salze und Ester.

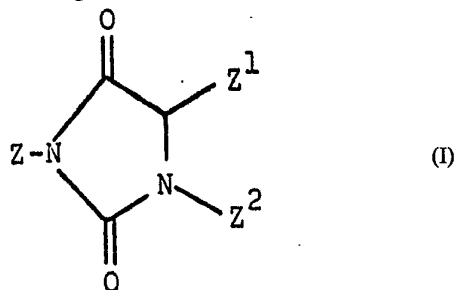
Die Erfindung betrifft die Herstellung von Hydantoin-

Derivaten.

Die Hydantoin-Derivate, welche nachfolgend genauer als Verbindungen der Formel I definiert werden, weisen pharmakologische Eigenschaften auf, welche mit denen der natürlichen

Prostaglandine verwandt wird. Dies zeigt sich in ihrer Fähigkeit, die physiologischen Wirkungen der natürlichen Prostaglandine in verschiedenen biologischen Präparaten nachzunehmen oder ihnen entgegenzuwirken. Insbesondere hat es sich herausgestellt, dass bestimmte Verbindungen der Formel I ebenso wirksam die Aggregation von Thrombozyten hemmen wie das Prostaglandin E₁.

Bei den Verbindungen der Formel I



bedeuten

Z Wasserstoff oder Alkyl; eine der Gruppen Z¹ und Z² die Gruppe -CH₂-X-X¹-X², worin X Phenylen, -C≡C-, cis- oder trans-CH=CH- oder -CH₂-CQ₂-, worin jedes Q unabhängig Wasserstoff und Alkyl, wie beispielsweise Äthyl, oder die beiden Q zusammen eine Alkylengruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen darstellen;

X¹ eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin gegebenenfalls eine ihrer Methylengruppen durch eine Oxa(-O)-gruppe ersetzt ist, vorausgesetzt, dass mindestens ein Kohlenstoffatom die Oxagruppe von einer -C≡C-, -CH=CH- oder -CO-Gruppe trennt; und

X² 5-Tetrazolyl, Carboxyl, Carboxamid, Hydroxymethylen oder Alkoxy-carbonyl

bedeuten, und die andere der Gruppen

Z¹ und Z² die Gruppe -Y-Y¹-Y²-Y³, worin

Y -CR₂CH₂-, wobei jedes R unabhängig Wasserstoff und Methyl ist;

Y¹ Carbonyl, Methylen, eine durch Hydroxy oder durch Hydroxy und Alkyl substituierte Methylengruppe;

Y² eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls an dem Y¹ benachbarten Kohlenstoffatom durch ein oder zwei voneinander unabhängigen Alkyl-, Bicycloalkyl- oder Cycloalkylgruppen substituiert sein kann;

Y³ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy oder Benzyloxy, worin jede der Gruppen Phenyl, Benzyl, Phenoxy und Benzyloxy im Benzolring durch eine oder mehrere der Gruppen Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Acylamino, Alkenyl, Alkoxy, Phenyl und Alkyl substituiert sein können, welche wiederum durch eine oder mehrere Halogene substituiert sein können; oder

Y eine Bindung, -CH₂- oder -CH₂.CH₂-; und

Y¹, Y² und Y³ zusammen eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Cycloalkylgruppe bilden, die vorzugsweise 3 Kohlenstoffatome aufweist, die sie von dem Hydantoinring trennt,

bedeuten.

Wenn nichts anderes angegeben ist, bedeuten in der vorliegenden Beschreibung in den Verbindungen der Formel I und in Verbindungen der anderen Formeln die Alkylgruppen vorzugsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl, einschliesslich all ihrer Isomere. So bedeuten beispielsweise in den Definitionen von Y¹ und Y² die Alkylgruppen insbesondere Methyl und der Alkylanteil der Alkoxy-carbonylgruppe insbesondere Methyl oder Äthyl. So sind gleicherweise Alkenyl-

gruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Vinyl, bevorzugt.

In der Verbindungen der Formel I besitzen die Cycloalkylgruppen vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome und die Bicycloalkylgruppen vorzugsweise 4 bis 10 Kohlenstoffatome, beispielsweise Adamantyl.

In einer Verbindung der Formel I kann die Bindung der divalenten Phenylgruppe ortho, meta oder para sein und die Oxagruppe steht vorzugsweise in Nachbarstellung zum Phenylen oder, wenn X etwas anderes als Phenylen bedeutet, ist X¹ bevorzugt -CH₂-O-CH₂-.

Die Verbindungen der Formel I umfassen auch die Salze der entsprechenden Carbonsäuren und Tetrazole, wenn X² Carboxyl oder Tetrazolyl bedeutet, sowie die Salze, welche auch gebildet werden können, wenn Z Wasserstoff bedeutet. Besonders wertvolle Salze für medizinische Zwecke sind Salze, welche ein pharmazeutisch annehmbares Kation aufweisen, wie beispielsweise Ammonium, oder ein Kation eines Alkalimetalls, wie beispielsweise Natrium oder Kalium, eines Erdalkalimetalls, wie beispielsweise Calcium und Magnesium, oder einer organischen Base, insbesondere eines Amins, wie beispielsweise Äthanolamin. Salze ohne pharmazeutisch annehmbares Kation fallen auch in den Rahmen der vorliegenden Erfindung, da sie als Zwischenprodukte für pharmazeutisch annehmbare Salze oder Säuren oder Ester der Verbindung der Formel I von Nutzen sind.

Wenn nichts anderes ausdrücklich erwähnt ist, so sind bei den Verbindungen der Formel I und allen anderen in der Beschreibung genannten Verbindungsformeln sämtliche Stereoisomere miteingeschlossen. Im besonderen umfassen diese Formeln die enantiomeren Formen, diese Gemische werden als Racemate bezeichnet, und die Diastereoisomere.

Man hat gefunden, dass die Verbindungen der Formel I, worin

Z¹ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl oder Butyl; eine der Gruppen Z¹ und Z² -CH₂-X-X¹-X², worin

X und X¹ zusammen ein Alkylen mit 3 bis 7, vorzugsweise 5, Kohlenstoffatomen; und

X² Alkoxy-carbonyl, Carboxyl oder ein Salz davon, darstellen, und die andere der Gruppen

Z¹ und Z² -Y-Y¹-Y²-Y³, worin

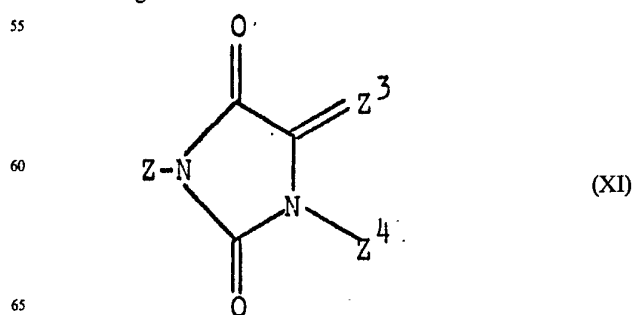
Y, Y¹ und Y² die Bedeutung wie oben aufweisen; und

Y³ Wasserstoff, Cycloalkyl, mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl darstellt,

bedeuten, Verbindungen sind, welche besonders interessante prostaglandinverwandte Eigenschaften besitzen. Von dieser Definition wird eine Unterklasse, worin Z Wasserstoff und Z¹ -CH₂-X-X¹-X²- bedeuten, eingeschlossen.

Die Verbindungen der Formel I können auf die für Verbindungen analoger Struktur bekannten Weisen hergestellt werden.

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der Formel I hergestellt durch Reduktion einer entsprechenden ungesättigten Verbindung der Formel XI



worin entweder Z³ = CR-CH₂-Y¹-Y²-Y³; und

Z^4 -CH₂-X-X¹-X²; oder

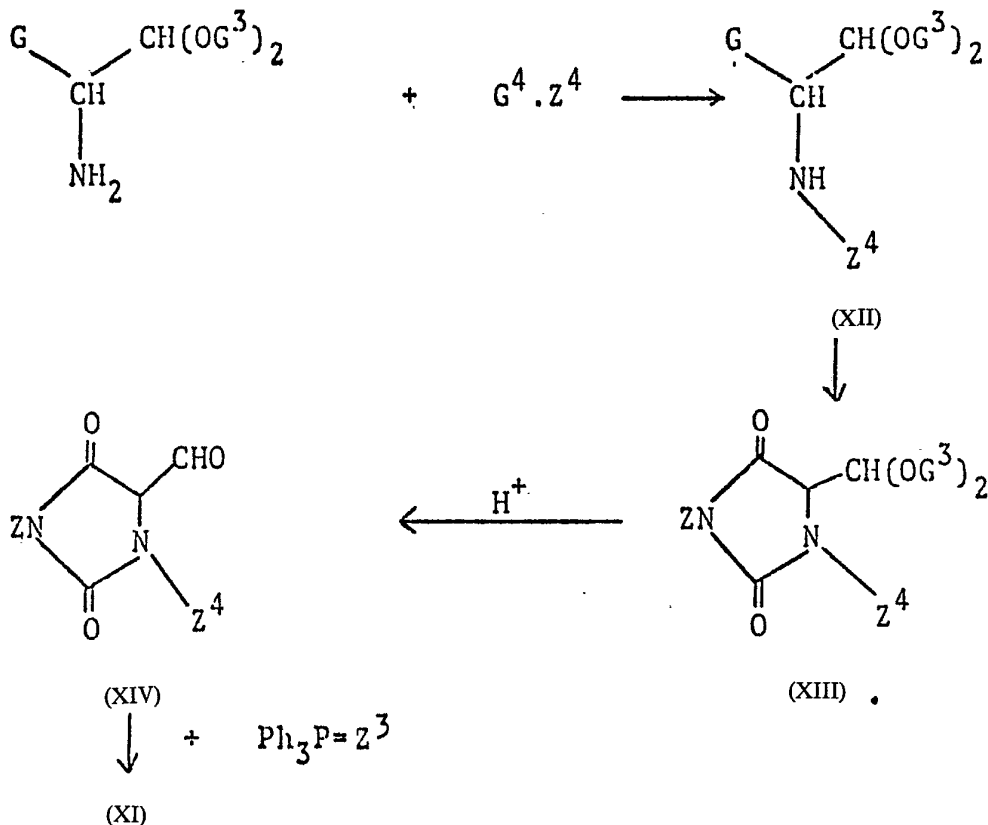
Z^3 = CH-X-X¹-X²; und

Z^4 -Y-Y¹-Y²-Y³

bedeuten, mit einem geeigneten Reduktionsmittel.

Ein geeignetes Reduktionsmittel ist beispielsweise Zinnchlorid, das als wässrige Lösung, gegebenenfalls in Gegenwart von verdünnter Mineralsäure, verwendet werden kann. Weiter kann z.B. auch eine katalytische Hydrierung in Gegenwart von beispielsweise Raney-Nickel, Platin, Palladium, Ruthenium oder Rhodium, vorgenommen werden. Die Wahl des Reduktionsmittels in einer gegebenen Situation wird natürlich von der Gegenwart der anderen aktiven Gruppen im Molekül bestimmt, die selbst eventuell reduziert werden können.

Die Zwischenprodukte der Formel XI können nach folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:



In den Formeln des obigen Reaktionsschemas haben Z, Z³ und Z⁴ dieselben Bedeutungen wie in Formel XI, G bedeutet Carboxyl oder eines seiner funktionellen Derivate, z.B. ein Amid oder ein Ester, insbesondere ein Alkylester, oder ein Nitril, G³ bedeutet Alkyl, beispielsweise n-Butyl, und G⁴ bedeutet Halogen, wie z.B. Brom.

Die Bildung der Verbindung der Formel XIII kann z.B. unter sauren Bedingungen oder durch alleiniges Erhitzen erfolgen. Die Umsetzung kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden, jedoch kann bei Bedarf ein inertes Lösungsmittel, beispielsweise ein Kohlenwasserstoff, z.B. Benzin, verwendet werden. Andererseits kann, wenn G Alkoxy-carbonyl bedeutet, die Cyclisierung in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise eines Alkoxyds, wie Natriumäthoxyd, durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel XIV werden bevorzugt unter Verwendung von konzentrierter Mineralsäure, wie beispielsweise Salzsäure, hergestellt.

Bei der Herstellung der Hydantoin der Formel I mit einer Hydroxylgruppe in einer Seitenkette kann es wünschenswert

sein, diese während des Reaktionsverlaufes zu schützen. Dies kann einfach auf bekannte Weise durch eine Schutzgruppe erfolgen, z.B. durch Acyl, Aroyl, Tetrahydropyran-2-yl, 1-Äthoxyäthyl oder Aralkyl, z.B. Benzyl.

Das Entfernen der Schutzgruppen kann durch geeignete bekannte Methoden geschehen, so kann beispielsweise eine Acylgruppe durch Säure- oder Basenhydrolyse entfernt werden und eine Benzylgruppe durch reduzierende Spaltung.

Darüberhinaus kann ein Keton der Formel I, worin Y¹ Carbonyl bedeutet, in den entsprechenden sekundären Alkohol durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, z.B. Natriumborhydrid, übergeführt werden. Auch kann ein Alkohol der Formel I, worin Y¹ -CH₂OH- bedeutet, zu dem entsprechenden Keton unter Verwendung von Jones Reagens, Säuredichromat oder einem anderen geeigneten Reagens oxydiert werden.

Auf gleiche Weise können die Verbindungen der Formel I, welche eine -C≡C- oder -CH=CH-Bindung aufweisen, mittels herkömmlicher Hydrierungsverfahren, beispielsweise nach Lindlar oder mit einem Adams-Katalysator, in die entsprechen-

den Äthylen- oder gesättigten Verbindungen übergeführt werden.

Die Hydantoinderivate der Formel I weisen ein asymmetrisches 5-Kohlenstoffatom auf und in den Verbindungen der Formel I, worin Y^1 eine Hydroxylgruppe enthält, liegt ein weiteres asymmetrisches Zentrum vor. Diese Alkohole existieren deshalb als vier Isomere, welche mittels Dünnschichtchromatographie oder Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) in zwei Diastereomere trennbar sind, von denen jedes ein racemisches Gemisch aus zwei Isomeren ist. Bei der Trennung der Diastereomere kann ein Diastereomer in ein Gemisch der vier Isomere durch Versetzen mit einer Base, beispielsweise einem Alkalimetallhydroxyd, übergeführt werden und anschliessend wieder zu zwei Diastereomeren «repariert» werden. Wiederholte Anwendung dieser Technik ermöglicht die tatsächliche Umwandlung eines Diastereomers in das andere. Dies kann dann wünschenswert sein, wenn ein Diastereomer eine gegenüber dem anderen bevorzugte biologische Wirksamkeit besitzt.

Bei all den vorhergegangenen chemischen Vorgängen ist es natürlich klar, dass die Wahl des Reaktionsteilnehmers zum Teil von den in dem Material vorliegenden funktionellen Gruppen bestimmt wird und dass bei Bedarf Reaktionsteilnehmer verwendet werden müssen, welche eine geeignete selektive Wirkungsweise besitzen.

Die Hydantoinderivate der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die mit denen natürlichen Prostaglandine verwandt sind. Dies bedeutet, dass die Hydantoinderivate die biologischen Wirkungen der Prostaglandine (PG) «A», «B», «C», «D», «E» und «F»-Reihen nachahmen oder aber ihnen entgegenwirken. Es hat sich herausgestellt, dass die Hydantoinderivate der Formel I dieselbe Hemmwirkung auf die Aggregation von Thrombozyten wie das PGE₂ haben und dass sie der durch PGE₂ oder PGF₂ induzierten Kontraktion an der glatten Muskulatur aus Rattenmagen, Rattendarm, dem Rectum von Hühnern und der Luftröhre von Meerschweinchen entgegenwirken. Im allgemeinen wurden die antagonistischen Eigenschaften, im Gegensatz zu den nachahmenden, dann beobachtet, wenn grössere Dosen der Hydantoinderivate verwendet wurden. Das pharmakologische «Profil», unter dem man die relativen Wirkungsweisen versteht, nämlich die nachahmenden oder die antagonistischen, verglichen mit den natürlichen Prostaglandinen, variiert natürlich je nach dem in Betracht kommenden spezifischen Hydantoinderivat.

Aufgrund ihrer prostaglandin-verwandten Eigenschaften sind die Hydantoinderivate der Formel I bei der pharmakologischen Charakterisierung und Differenzierung der biologischen Wirkungsweisen der natürlichen Prostaglandine und ihrer Rezeptoren von Nutzen. Das weitere Verstehen der physiologischen Wirkung der Prostaglandine ist natürlich bei der Suche nach neuen und verbesserten therapeutischen Substanzen von grossem Wert.

Die Hydantoinderivate der Formel I sind auch als therapeutische Wirkstoffe von grossem Nutzen. Insbesondere sind die obenbeschriebenen Hydantoinderivate mit einer Hemmwirkung auf die Aggregation von Thrombozyten dann von Nutzen, wenn die Thrombozyten-Aggregation gehemmt werden soll oder um die Verklebbarkeit der Thrombozyten zu reduzieren. Sie können zur Behandlung oder zur Vorbeugung der Thrombosebildung bei Säugtieren einschliesslich beim Menschen verwendet werden. So sind die vorliegenden Verbindungen bei der Behandlung und Verhütung von Myocardinfarkten, zur Behandlung und Verhütung von Thrombosen sowie zur Verbesserung der Durchgängigkeit von Gefässtransplantaten nach chirurgischen Eingriffen von Nutzen. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Arteriosklerose und Zuständen wie Atherosklerose, Störungen der Blutgerinnung in Folge von Lipämie und anderen klinischen Zuständen, bei denen die Krankheitsursache im Zusammenhang mit einem gestörten Lipidhaushalt oder mit

Hyperlipidämie steht. Weiter können diese Verbindungen als Zusätze zu Blut und anderen Flüssigkeiten, welche zur künstlichen Aufrechterhaltung eines Kreislaufes ausserhalb des Körpers oder zur Durchspülung isolierter Körperteile verwendet werden.

Eine Gruppe von Verbindungen, welche sich besonders wertvoll als Hemmer der Aggregation von Thrombozyten herausgestellt haben, sind die Verbindungen der Formel I, worin Z Wasserstoff, Z^1 Carboxyalkylen, worin der Alkylenteil 3 bis 9 Kohlenstoffatome aufweist, und Z^2 eine Gruppe $-(CH_2)_2.CH.H.Y^2.Y^3$, worin Y^2 ein verzweigt-kettiges Alkyl mit einem tertiären Kohlenstoffatom, benachbart an dem Hydroxy-substituierten Kohlenstoff, aufweist und Y^3 die Bedeutung wie in der Formel I hat, bedeuten. Als besonders wirksam haben sich in dieser Gruppe die Verbindungen erwiesen, bei denen Z^1 Carboxyhexyl und Y^3 ein Cycloalkyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Ferner hat man gefunden, dass die Hydantoinderivate der Formel I eine Erschlaffung der vasculären glatten Muskulatur auf ähnliche Weise bewirken, wie die Prostaglandine der Gruppen «A» und «E». Beispiele für diese Verbindungen sind das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethyloctyl)-hydantoin und das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenylpentyl)-hydantoin. Die Verbindungen, welche die vasculäre glatte Muskulatur entspannen, weisen deshalb eine vasodilatorische Wirkung und somit antihypertensive Eigenschaften auf und können deshalb zur Blutdrucksenkung bei Säugetieren sowie am Menschen verwendet werden. Dabei können sie entweder allein oder mit einem die Adrenalin- β -Rezeptoren blockierenden Mittel oder einem anderen blutdrucksenkenden Wirkstoff zur Behandlung aller Arten und Stärken des erhöhten Blutdrucks einschliesslich der essentiellen, malignen und sekundären Hypertension verabreicht werden.

Die Verbindung 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethyloctyl)-hydantoin besitzt auch die gleiche Wirkung wie PGE₂, nämlich der durch Histamin hervorgerufenen Bronchialverengung entgegenzuwirken. Die Hydantoinderivate der Formel I, welche diese Eigenschaft besitzen, können zur Behandlung oder zur Prophylaxe von Bronchialasthma und Bronchitis verwendet werden, indem sie die Bronchialverengung, die mit diesen Krankheitsbildern verbunden ist, aufheben.

Die Hydantoinderivate der Formel I, wie beispielsweise das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin, das 5-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-1-(3-oxooctyl)-hydantoin, das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-oxooctyl)-hydantoin und das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(4-phenoxybutyl)-hydantoin, welche die durch Pentastrin verursachte Magensäuresekretion hemmen und die Bildung von Aspirin bedingten Magengeschwüren bei Ratten verringern, können dazu dienen, überschüssige Magensekretion zu reduzieren, ferner die Bildung von gastrointestinalen Geschwüren zu verringern oder zu verhindern oder aber die Heilung derartiger Geschwüre und Schäden, die bereits im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind, zu beschleunigen. Dies kann entweder bei spontanen Geschwüren oder bei Geschwüren, welche als Begleiterscheinung eines Polyglandulären Adenom-Syndroms auftreten, erfolgen.

Ferner hat sich herausgestellt, dass intravenöse Infusionen bestimmter Hydantoinderivate der Formel I, beispielsweise des 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin, bei Hunden das Urinvolumen erhöhen, was auf eine mögliche Verwendung dieser Derivate als Diuretica hinweist. Diese Anwendung ermöglicht eine Behandlung von Oedemen, wie sie beispielsweise bei Herzfehlern, Leber- oder Nierenschäden bei Menschen oder Säugetieren auftreten.

Eine weitere Verwendung der Hydantoinderivate der Formel I, wobei ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus von PGE₂ und PGF_{2 α} gleicht, ist die Wirkung als Antifertilitäts-Mittel, insbesondere als Abortivum.

Die für die Erzielung der gewünschten biologischen Wirkung erforderliche Menge einer Verbindung der Formel I hängt natürlich von einer Vielzahl von Faktoren, beispielsweise von der Art der gewählten Verbindung, der jeweiligen Verwendung, der Darreichungsform und dem Empfänger, ab. Im allgemeinen können die Tagesdosen in dem Bereich von 1 µg bis zu 20 mg/kg Körpergewicht liegen. So kann beispielsweise eine intravenöse Dosis im Bereich von 5 µg bis zu 1 mg/kg Körpergewicht liegen, die im allgemeinen als Infusion von 0,01 bis 50 µg/kg und pro Minute verabreicht werden kann. Die für diesen Zweck geeigneten Infusionslösungen können im allgemeinen 0,001 bis 100, beispielsweise 0,01 bis 10 µg/ml enthalten. Einzeldosen enthalten im allgemeinen 10 µg bis 100 mg einer Verbindung der Formel I. Ampullen zur Injektion können z.B. 0,01 bis 1 mg und oral verabreichbare Einzeldosenzubereitungen, wie beispielsweise Tabletten oder Kapseln, können im allgemeinen 0,1 bis 50 mg, z.B. 2 bis 20 mg, des Wirkstoffes enthalten.

Soll eine Verbindung der Formel I dazu verwendet werden, die Aggregation der Thrombozyten zu hemmen, so ist es im allgemeinen angezeigt, eine Konzentration in der entsprechenden Flüssigkeit, entweder im Blut des Patienten oder in einer Perfusionsflüssigkeit, von etwa 1 µg bis 10 mg, beispielsweise 10 µg bis 1 mg, pro Liter, zu erzielen.

Die obengenannten Dosen beziehen sich auf die Säuren, Amide, Ester, Alkohole und Tetrazole der Formel I. Wird ein Salz verwendet, so sollte die Dosis bezogen auf das entsprechende Anion gewählt werden.

Für die Behandlung oder Prophylaxe der obenbeschriebenen Zustände können die Hydantoinderivate als Rohprodukt verabreicht werden, jedoch ist ihre Verabreichung in Form von pharmazeutischen Zubereitungen mit einem geeigneten Trägerstoff bevorzugt. Der Trägerstoff muss natürlich in dem Sinne «annehmbar» sein, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zubereitung verträglich und für den Empfänger nicht schädlich ist. Der Trägerstoff kann entweder fest oder flüssig sein und wird mit einem Hydantoinderivat, vorzugsweise als Einzeldosis-Zubereitung, beispielsweise als Tablette, die vorzugsweise 0,05 bis 95 Gew.-% des Hydantoinderivates enthalten kann, hergestellt. Andere pharmakologisch wirksame Substanzen können in den vorliegenden Zubereitungen ebenfalls enthalten sein. Die Hydantoinderivate können in den Zubereitungen entweder in ihrer Säureform oder als Salz oder Ester verarbeitet werden. Die Zubereitungen können auf alle in der Pharmacie bekannten Weisen hergestellt werden, wobei im wesentlichen die Komponenten der Zubereitungen zusammengemischt werden.

Geeignete Zubereitungen sind beispielsweise solche für die orale, rectale, lokale (z.B. buccale, wie sub-linguale), parenterale (das bedeutet die subcutane, intramuskuläre und intravenöse) Verabreichung, wobei die jeweils geeignete Darreichungsform von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit und von der Art des Hydantoinderivates abhängt.

Zubereitungen für die orale Darreichung können in abgeteilten Einzeldosen, wie beispielsweise Kapseln, Cachets, Pastillen oder Tabletten vorliegen, wobei jede Einheit eine vorherbestimmte Menge des Hydantoinderivates enthält. Ferner können die Zubereitungen in Form von Pulvern oder Granulaten, als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit vorliegen, ferner als Öl-in-Wasser-Emulsion oder als Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Formulierungen können auf jede in der Pharmacie bekannte Weise hergestellt werden, wobei das Hydantoinderivat mit dem Trägerstoff, der aus einem oder mehreren Ingredients besteht, vermischt wird. Im allgemeinen werden sie durch einheitliches und inniges Vermischen des Hydantoinderivates mit dem flüssigen oder feinverteilten festen Trägerstoff oder mit beiden hergestellt und sodann je nach Bedarf in die gewünschte Darreichungsform gebracht. Beispielsweise können Tabletten durch Pressen oder Ausformen eines Pulvers

oder Granulats des Hydantoinderivates, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, hergestellt werden. Gepresste Tabletten können durch Pressen der aktiven Komponente in frei fließender Form, z.B. als Pulver oder in Form eines Granulats, gegebenenfalls vermischt und mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Mittel oder Dispergiermittel unter Verwendung einer geeigneten Maschine verpresst werden. Geformte Tabletten können durch Formen des gepulverten Hydantoinderivates, welches mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist, unter Verwendung einer geeigneten Maschine ausgeformt werden.

Zubereitungen zur buccalen (sub-lingualen) Darreichung sind zumeist Lutschtabletten, welche ein Hydantoinderivat in einer Geschmacksgrundlage, für gewöhnlich Saccharose, Gummiarabicum oder Tragacanth, enthalten. Ferner können für diese Darreichung auch Pastillen vorliegen, welche das Hydantoinderivat in einer inerten Grundlage, wie beispielsweise Gelatine und Glycerin, oder Saccharose und Gummiarabicum, enthalten.

Die für die parenterale Darreichungsform bestimmten Zubereitungen enthalten sterile wässrige Präparate einer Hydantoinverbindung, welche vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, obwohl die Darreichung ebenso als subcutane oder intramuskuläre Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können für gewöhnlich durch Mischen des Hydantoinderivates mit Wasser und Sterilisieren und durch Herstellung der Isotonie mit dem Blut zubereitet werden.

Zubereitungen für die rectale Verabreichung liegen vorzugsweise in Einzeldosis-Suppositorien vor. Diese können durch Vermischen des Hydantoinderivates mit einem oder mehreren der herkömmlichen festen Trägerstoffe, wie beispielsweise Kakaobutter, und Ausformen des resultierenden Gemisches hergestellt werden.

Zusammenfassend seien an dieser Stelle noch einmal die wesentlichen Wirkungen der neuen Verbindungen der Formel I aufgeführt:

Blutdrucksenkung bei Säugern einschliesslich beim Menschen, Behandlung oder Prophylaxe von Thrombosen bei Menschen und Säugetieren oder Säugetiergeweben, Gefässerweiterung bei Menschen und Säugetieren, Behandlung und Prophylaxe von Läsionen im Magen/Darmtrakt bei Menschen und Säugetieren, Erweiterung der Bronchien bei Menschen und Säugetieren, Behandlung und Prophylaxe von allergischen Zuständen bei Menschen und Säugetieren, Abtreibung eines Fötus bei Menschen und Säugetieren, Unfruchtbarmachung von Menschen und Säugetieren, bei Verabreichung einer nicht-toxischen, wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I.

Das nachfolgende Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel

A. 2-(Dibutoxymethyl)-glycin-äthylester

N-Formylglycin-äthylester wurde auf die von Harman and Hutchinson in J. Org. Chem., 40 (1975), 3474, C-formyliert und die resultierende Verbindung in den 2-(Dibutoxymethyl)-glycin-äthylester unter Verwendung der in Chemistry of Penicillin, Eds. H.T. Clarke, veröffentlicht von Princetown University Press, New Jersey, 1949, Seite 517, übergeführt.

B. 1-(6-Carboxyhexyl)-hydantoin-5-carboxaldehyd

Eine Mischung aus 2,0 g 2-(Dibutoxymethyl)-glycinäthylester mit 1,82 g Äthyl-7-bromheptanoat wurde unter Stickstoff in einem Wasserbad bei 100°C 3 Stunden lang erhitzt und ergab das rohe Äthyl-7-[(2,2-dibutoxy-1-äthoxycarbonyläthyl)-amino]-heptanoat-hydrobromid. Eine gerührte Lösung von 3,28 g dieses Hydrobromids in 13 ml Äthanol wurde in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von 1,34 g Kaliumcyanat in 4

ml Wasser, gefolgt von 3,63 ml 2n-wässriger Salzsäure, versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und bei Zimmertemperatur 22 Stunden lang weitergerührt. Sodann wurde das Äthanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung abgetrennt, mit Wasser ausgewaschen und über Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers resultierte ein Öl, welches unter Stickstoff bei $100^\circ C$ 3 Stunden lang erhitzt wurde und 2,94 g 5-Dibutoxymethyl-1-(6-äthoxycarbonylhexyl)-hydantoin ergab. Dies wurde in 6 ml Äther mit 48 ml Wasser und 24,9 ml n-wässriger Natriumhydroxydlösung bei Zimmertemperatur $1\frac{1}{2}$ Stunden lang gerührt und nach Zugabe von 50 ml Äther die wässrige Phase abgetrennt, in Eiswasser gekühlt, mit frischem Äther gerührt, mit wässriger n-Salzsäure und Congorot als Indikator angesäuert. Die ätherische Lösung der Carbonsäure wurde 3mal mit Wasser ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es resultierten 2,15 g 1-(6-Carboxyhexyl)-5-dibutoxymethylhydantoin als kautschuckartiger Stoff. Nach dem Kühlen von 1,89 g der letzteren Substanz und Rühren mit 8,5 ml konzentrierter wässriger Salzsäure machte die resultierende Lösung spontan einer Suspension von farblosen Kristallen Platz. Die Suspension wurde bei Zimmertemperatur $1\frac{1}{2}$ Stunden beiseite gestellt, mit 10 ml Wasser verdünnt und erneut 15 Minuten stehengelassen. Sodann wurden die Kristalle gesammelt, mit Wasser ausgewaschen, im Vakuum getrocknet, in 3 ml Äther suspendiert und erneut gesammelt. Es resultierten 0,74 g 1-(6-Carboxyhexyl)-hydantoin-5-carboxaldehyd, Schmelzpunkt $223,5$ bis $225^\circ C$.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{16}N_2O_5$:

ber.: C 51,56 H 6,29 N 10,93

gef.: C 51,86 H 6,66 N 10,62

In Dimethylsulfoxyd- d_6 existierte vorwiegend als maskiertes Aldehyd, 1-(6-Carboxyhexyl)-5-hydroxymethylen-hydantoin.

C. 1-(6-Carboxyhexyl)-5-[(E)-3-oxo-octyliden]-hydantoin

Ein Gemisch von 20 mg 1-(6-Carboxyhexyl)-hydantoin-

-5-carboxaldehyd mit 59 mg 2-Oxoheptyliden-triphenylphosphoran [siehe J. Org. Chem. 37 (1972), 1818] und einem Tropfen Benzol wurde unter Stickstoff bei $100^\circ C$ 35 Minuten lang erhitzt und der resultierende kautschuckartige Stoff in Äthylacetat aufgenommen. Das Produkt wurde in verdünnter wässriger Natriumdicarbonatlösung extrahiert, der Extrakt mit Äthylacetat ausgewaschen und gegenüber Congorot mit wässriger n-Salzsäure angesäuert und die freigesetzte Carbonsäure mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abgedampft und es resultierten 25 mg eines kautschuckartigen Stoffes, der mittels H.N.M.R.-Spektroskopie als 1-(6-Carboxyhexyl)-5-[(E)-3-oxooctyliden]-hydantoin identifiziert wurde [charakteristische Signale bei δ 5,72 (1H, Triplett, = CH-) und 3,93 (2H, Dublett, = CH-CH₂-CO) mit J 7,1 Hz, in Deuteriochloroform].

D. 1-(6-Carboxyhexyl)-5-[(E)-3-hydroxyoctyliden]-hydantoin

Eine gerührte Lösung von 20 mg 1-(6-Carboxyhexyl)-5-[(E)-3-oxooctyliden]-hydantoin in 1,5 ml H_2O , welches einen leichten Überschuss an Natriumbicarbonat enthielt, wurde mit 5 mg Natriumborhydrid versetzt. nach 60 Minuten wurde die Lösung gegen Congorot mit wässriger n-Salzsäure angesäuert, die freigesetzte Carbonsäure in Äthylacetat extrahiert und die Äthylacetatlösung 3mal mit Wasser ausgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthylacetats verblieb ein schwach-gelber kautschuckartiger Stoff (14 mg), der mittels H.N.M.R.-Spektroskopie als 1-(6-Carboxyhexyl)-5-[(E)-3-hydroxyoctyliden]-hydantoin identifiziert wurde (charakteristische Signale bei δ 5,61 (1H, Triplett = CH-, J 7,1 Hz) in Deuteriochloroform.

E. 1-(6-Carboxyhexyl)-5-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin

Das in Absatz C beschriebene Produkt wurde anschliessend zu 1-(6-Carboxyhexyl)-5-(3-oxooctyl)-hydantoin und der Titelverbindung reduziert.