



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 647 511 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 233/78
C 07 D 403/02

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

// A 61 K 31/415 (C 07 D 403/02,
233:72, 257:04)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

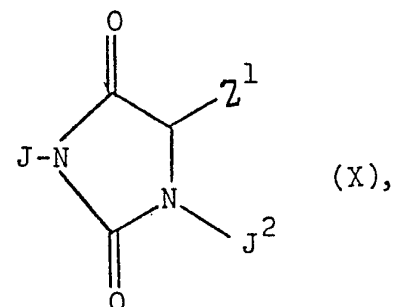
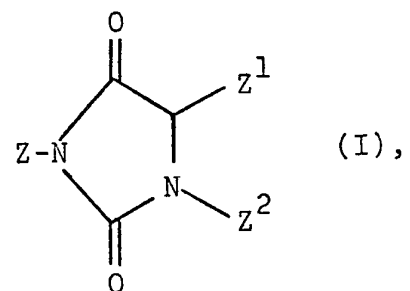
<p>⑳ Gesuchsnummer: 576/84</p> <p>㉔ Teilgesuch von: 6796/77</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 02.06.1977</p> <p>⑳ Priorität(en): 03.06.1976 GB 22877/76 02.12.1976 GB 50340/76 23.03.1977 GB 12145/77</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.01.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.01.1985</p>	<p>⑦③ Inhaber: The Wellcome 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 Die Hydantoinderivate der Formel I werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel X mit einem aktiven Esterderivat eines Alkohols der Formel J³-OH alkyliert.

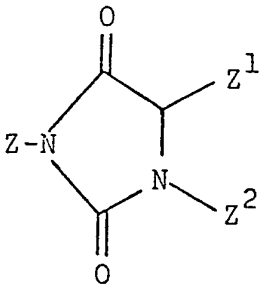
Die Substituenten in den Formeln I und X haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen 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



(I),

worin

Z 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;

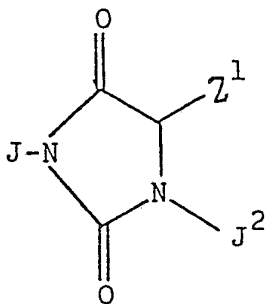
Y¹ Carbonyl, Methylen, eine durch Hydroxy oder durch Hydroxy und Alkyl substituierte Methylengruppe;

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 X



(X),

worin

2

J Wasserstoff oder Alkyl

und

J² Wasserstoff oder Z² bedeuten,

mit einem aktiven Esterderivat eines Alkohols der Formel

5 J³·OH, worin

J³ Alkyl oder Z² bedeutet,

vorausgesetzt, dass eine der Gruppen J und J² Wasserstoff

darstellt und J³ nicht dieselbe Bedeutung wie J oder J² hat,

alkyliert und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der

10 Formel I in ein anderes gewünschtes Salz der Formel I überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchführt.

15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids, -amids oder -alkoxyds durchführt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von

20 Natriumäthoxyd durchführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylierungsmittel ein Chlorid,

Bromid, Jodid oder ein Sulfonat verwendet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylierungsmittel ein Alkylbromid verwendet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man 5-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-1(3-hydantoinoxooctyl), deren Salze oder Ester herstellt.

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Hydantoin-

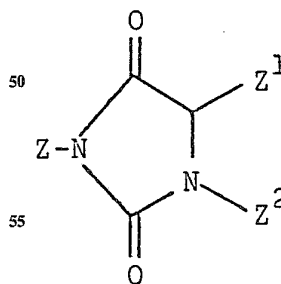
35 Derivaten.
Die Hydantoin-Derivate, welche nachfolgend genauer als Verbindungen der Formel I definiert werden, weisen pharmakologische Eigenschaften auf, welche mit denen der natürlichen Prostaglandine verwandt sind. Dies zeigt sich in ihrer

40 Fähigkeit, die physiologischen Wirkungen der natürlichen Prostaglandine in verschiedenen biologischen Präparaten nachzuahmen oder ihnen entgegenzuwirken. Insbesondere hat es sich herausgestellt, dass bestimmte Verbindungen der

Formel I ebenso wirksam die Aggregation von Thrombo-

45 zysten hemmen wie das Prostaglandin E₁.

Bei den Verbindungen der Formel I



(I),

bedeuten

60 Z 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 Alky-

65 lengruppe 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 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ oder $-CO-$ Gruppe trennt; und X^2 5-Tetrazolyl, Carboxyl, Carboxamid, Hydroxymethylen oder Alkoxy-carbonyl bedeuten, und die andere der Gruppen Z^1 und Z^2 die Gruppe $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$, worin $Y-CR_2-CH_2-$, wobei jedes R unabhängig Wasserstoff und Methyl ist;

Y^1 Carbonyl, Methylen, eine durch Hydroxy oder durch Hydroxy und Alkyl substituierte Methylengruppe; Y^2 eine kovalente Bindung oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls an dem Y^1 benachbarten Kohlenstoffatom durch ein oder zwei voneinander unabhängigen Alkyl-, Bicycloalkyl- oder Cycloalkylgruppen substituiert sein kann; Y^3 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, $-CH_2-$ oder $-CH_2\cdot CH_2-$; und Y^1 , Y^2 und Y^3 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 Y^1 und Y^2 die Alkylgruppen insbesondere Methyl und der Alkylanteil der Alkoxy-carbonylgruppe insbesondere Methyl oder Äthyl. So sind gleicherweise Alkenylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Vinyl, bevorzugt.

In der Verbindung 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 Phenylengruppe ortho, meta oder para sein und die Oxagruppe steht vorzugsweise in Nachbarstellung zum Phenylen oder, wenn X etwas anderes als Phenylen bedeutet, ist X^1 bevorzugt $-CH_2-O-CH_2-$.

Die Verbindungen der Formel I umfassen auch die Salze der entsprechenden Carbonsäuren und Tetrazole, wenn X^2 Carboxyl oder Tetrazolyl 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

Z Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl oder Butyl; eine der Gruppen

Z^1 und $Z^2 -CH_2-X-X^1-X^2-$, worin

5 X und X^1 zusammen ein Alkylen mit 3 bis 7, vorzugsweise 5, Kohlenstoffatomen; und

X^2 Alkoxy-carbonyl, Carboxyl oder ein Salz davon, darstellen, und die andere der Gruppen Z^1 und $Z^2 -Y-Y^1-Y^2-Y^3-$, worin

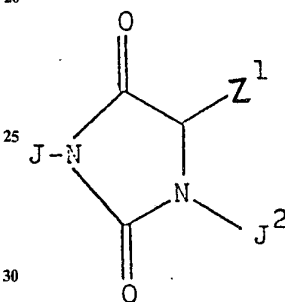
10 Y, Y^1 und Y^2 die Bedeutung wie oben aufweisen; und

Y^3 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl darstellt, bedeuten, Verbindungen sind, welche besonders interessante prostaglandinverwandte Eigenschaften besitzen.

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

Erfindungsgemäss werden die Hydantoinne der Formel I durch Alkylierung einer Verbindung der Formel X

20



(X)

30

worin

J Wasserstoff oder Alkyl;

35 und

J^2 Wasserstoff oder Z^2

bedeuten, mit einem aktiven Esterderivat eines Alkohols der Formel $J^3\cdot OH$, worin

J^3 Alkyl oder Z^2

40 bedeutet, vorausgesetzt, dass eine der Gruppen J und J^2 Wasserstoff ist und J^3 nicht dieselbe Bedeutung wie J oder J^2 aufweist, hergestellt. Geeignete aktive Esterderivate sind unter anderem Chloride, Bromide und Jodide und Sulfonate, wie beispielsweise p-Toluolsulfonat, Methansulfonat und Benzolsulfonat. Die Alkylierung kann unter bekannten geeigneten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Alkalimetallhydrids, eines Alkalimetallamids oder eines Alkalimetallalkoxyds, häufig Natriumhydrid oder eines Natriumalkoxyds, z.B. Natriummethoxyd oder Natrium-äthoxid.

Die Reaktion wird für gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, das einfach als Verdünnungsmittel für die Reaktionsteilnehmer dient, z.B. Toluol, 55 Dioxan, Äther, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxyd oder Acetonitril. Ist die Base ein Alkalimetallalkoxyd, so kann der entsprechende Alkanol verwendet werden.

Ferner sei noch darauf hingewiesen, dass die Zwischenprodukte der Formel X, worin J Wasserstoff bedeutet, ebenfalls pharmakologisch wirksame Verbindungen sind. Die Verbindungen der Formel X können durch Adaption bereits bekannter Verfahren (siehe z.B. Chemical Reviews 46 (1950), Seiten 403-425) hergestellt werden.

65 Bei der Herstellung der Hydantoinne 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.

Darüber hinaus kann ein Keton der Formel I, worin Y^1 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 Y^1 $-\text{CH}_2\text{OH}$ - 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 $-\text{C}\equiv\text{C}$ - oder $-\text{CH}=\text{CH}$ -Bindung aufweisen, mittels herkömmlicher Hydrierungsverfahren, beispielsweise nach Lindlar oder mit einem Adams-Katalysator, in die entsprechenden 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 der 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 PGE 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 werden. 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 phy-

siologischen 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 oben beschriebenen 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 Säugetieren 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 Lipämi 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 Kreislaufs ausserhalb des Körpers oder zur Durchspülung isolierter Körperteile verwendet werden.

Eine Gruppe von Verbindungen der Formel X, welche sich ebenfalls wertvoll als Hemmer der Aggregation von Thrombozyten herausgestellt haben, sind die Verbindungen der Formel X, worin J Wasserstoff und Z^1 Carboxylalkylen bedeuten, worin der Alkylenteil 3 bis 9 Kohlenstoffatome aufweist, und $J^2 Z^2$, wobei Z^2 eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_n \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{Y}^2 \cdot \text{Y}^2$, worin Y^2 ein verzweigt-kettiges Alkylen 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». Diese Eigenschaft zeigen auch einige Verbindungen der Formel X, z.B. 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 vasodilatatorische 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.

Eine Verbindung der Formel X, nämlich die Verbindung 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxy-4,4-dimethyloctyl)-hydantoin besitzt auch die gleiche Wirkung wie PGE, nämlich der durch Histamin hervorgerufenen Bronchialverengung entgegenzuwirken. Die Hydantoinderivate der Formel I, welche diese Eigenschaft ebenfalls 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, z.B. das 5-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-1-(3-oxooctyl)-hydantoin und auch einige der Verbindungen der Formel X, wie beispielsweise das 5-(6-

Carboxyhexyl)-1-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin, das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(3-oxo-octyl)-hydantoin und das 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(4-phenoxybutyl)-hydantoin, welche die durch Pentagastrin 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 oder bestimmter Verbindungen der Formel X, 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 Ödemen, 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_{2α} gleich, ist die Wirkung als Antifertilitäts-Mittel, insbesondere als Abortivum.

Die für die Erzielung der gewünschten biologischen Wirkung erforderlichen 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 µ/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 oben beschriebenen 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 im allgemeinen 0,05 bis 95 Gew.-% des Hydantoinderivates enthalten kann, hergestellt. Andere pharmako-

logisch 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 Ingredienzien 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.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Butyl-5-(6-carboxyhexyl)-1-octylhydantoin

Zu einer Lösung von 308 mg Natrium in 40 ml Äthanol wurde 5-(6-äthoxycarbonylhexyl)-1-octylhydantoin, gefolgt von 1,8 g Butylbromid, zugesetzt und die Lösung 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, Wasser zugesetzt und das unlösliche Öl mit Äther extrahiert. Der ausgewaschene und getrocknete Extrakt wurde abgedampft und es resultierte 3-Butyl-5-(6-äthoxycarbonylhexyl)-1-octylhydantoin.

3,2 g dieses Esters wurden in 15 ml Äthanol und 15 ml 2n-Natriumhydroxydlösung gelöst und bei Zimmertemperatur 1 Stunde lang stehengelassen. Das saure Produkt wurde durch Extraktion mit Äther isoliert und mittels Chromatographie auf Kieselgel gereinigt, wonach das 3-Butyl-5-(6-carboxyhexyl)-1-octylhydantoin als farbloses Öl resultierte.

Das 5-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-1-octylhydantoin, Schmelzpunkt 46 bis 48°C, wurde analog folgendem Verfahren zur Herstellung des 5-(6-Carboxyhexyl)-1-(5-phenylpentyl)-hydantoin unter Verwendung der entsprechenden Alkylhalogenide hergestellt: Ein Gemisch aus 25,9 g Diäthyl-2-aminononandioat und 22,7 g 5-Phenylpentylbromid wurde in einem Wasserbad bei 100°C 3 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ml Äther zu dem Gemisch gegeben, welches sodann 2 Stunden lang bei 0°C stehengelassen wurde. 21,95 g des farblosen Feststoffes, der auskristallisierte, wurde gesammelt und getrocknet. Dieses Diäthyl-[2-(5-phenylpentyl)-amino]-nonandioat-hydrobromid schmolz bei 70 bis 72°C.

Eine Lösung von 4,86 g dieses Hydrobromids in 20 ml Äthanol und 5 ml 2n-Salzsäure wurde in Eis gekühlt und während der stufenweisen Zugabe einer Lösung von 1,62 g Kaliumcyanat in 5 ml Wasser gerührt. Danach wurde die Lösung bei Zimmertemperatur 18 Stunden lang stehenge-

lassen. Der Alkohol wurde abgedampft, Wasser zugesetzt und das unlösliche Öl mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt getrocknet und abgedampft. Es resultierte ein schwach gelbes Öl. Dieses wurde auf einem Dampfbad 6 Stunden lang erhitzt und es resultierte das 5-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-1-(5-phenylpentyl)-hydantoin.

Beispiel 2

10 A) Herstellung von 1-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-5-octylhydantoin

16,0 g 2-Aminokaprinsäure (J. Am. Chem. Soc., 68 (1946), 450) wurde in Portionen zu einer gekühlten (-10°C)

Mischung aus 70 ml absolutem Äthanol und 6 ml Thionylchlorid unter Rühren zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur beiseite gestellt, sodann 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, in Eiswasser gegossen und der pH-Wert der Lösung mit wässriger Natriumhydroxydlösung auf 9 eingestellt. Das Gemisch wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet, eingeengt und destilliert. Es resultierte das Äthyl-2-aminodecanoat (75%) als farbloses Öl, Siedepunkt 82 bis 84°C/0,2 mm Hg.

Eine Lösung von 18 g des obigen Aminoesters und 20 g Äthyl-7-bromheptanoat in 50 ml absolutem Äthanol wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und sodann das Äthanol abgedampft. Durch Zugabe von Äther fiel ein Hydrobromidsalz, Schmelzpunkt 98°C, aus, das in wenig Dichlormethan gelöst wurde, mit einem Äquivalent Triäthylamin versetzt wurde, sorgfältig mit Wasser ausgewaschen und getrocknet wurde. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels resultierte das Äthyl-2-(6-äthoxycarbonylhexylamino)-decanoat (52%) als farbloses viskoses Öl, Siedepunkt 142 bis 144°C/0,001 mm Hg.

7,4 g Äthyl-2-(6-äthoxycarbonylhexylamino)-decanoat wurde mit Kaliumcyanat und Salzsäure umgesetzt und es resultierte das 1-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-5-octylhydantoin, das aus Leichtbenzin (Siedepunkt 60 bis 80°C) farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 68 bis 70°C bildete.

40 B) Herstellung von 3-Butyl-1-(6-carboxyhexyl)-5-octylhydantoin

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wurde 1-(6-Äthoxycarbonylhexyl)-5-octylhydantoin in das 3-Butyl-1-(6-äthoxycarbonylhexyl)-5-octylhydantoin übergeführt, welches durch Hydrolyse in das 3-Butyl-1-(6-carboxyhexyl)-5-octylhydantoin als farbloses Öl übergeführt wurde.

Nach den in den Beispielen 1 und 2 angegebenen Verfahren können auch 5-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-1-(3-hydroxyoctyl)-hydantoin und 1-(6-Carboxyhexyl)-3-methyl-5-octylhydantoin hergestellt werden.