

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 158668 B



(21) Patentansøgning nr.: 0395/85

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 491/107

(22) Indleveringsdag: 29 jan 1985

(41) Alm. tilgængelig: 31 jul 1985

(44) Fremlagt: 02 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jan 1984 JP 13442/84

(71) Ansøger: *EISAI CO. LTD.; 6-10, Koishikawa 4-chome; Bunkyo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Norio *Minami; JP, Masayuki *Mathukura; JP, Koichiro *Ueda; JP, Satoru *Tanaka; JP, Toshiji *Igarashi; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Hydantoinderivater, medikament indeholdende et sådant derivat, og anvendelse af et sådant derivat til fremstilling af et antiarrhythmisk medikament

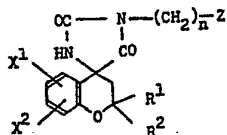
(56) Fremdragne publikationer

FR pat. nr. 2455046

(57) Sammendrag:

395-85

1 - substituerede-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2',5'-dionforbindelser med formlen



hvor x^1 og x^2 er hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, trifluormethyl, trifluorethoxy eller nitro, eller sammen danner en alkylendioxygruppe forbundet med nabocarbonatomer i ringen; R^1 og R^2 er hydrogen eller alkyl eller sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, danner en C_3 - eller C_6 -cycloalkylgruppe, Z betegner (a) en gruppe med formlen:



hvor R^3 og R^4 er hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl eller eventuelt substitueret aralkyl eller sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danner en C_3 eller C_6 mættet heterocyclisk gruppe, der yderligere kan indeholde et oxygenatom eller et nitrogenatom og kan indeholde en substituent på nitrogenatomet, (b) en gruppe med formlen



hvor R^5 og R^6 er hydrogen, phenyl eller $-OR^7$ (hvor R^7 er hydrogen, acyl, alkyl eller eventuelt substitueret aralkyl), eller sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, danner en 4-leddet eller 5-leddet cyclisk gruppe indeholdende to oxygenatomer, eller sammen danner en gruppe med formlen: $=O$, eller (c) en gruppe med formlen

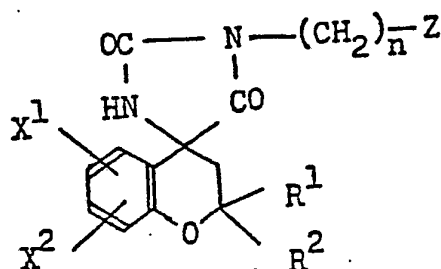


og n betegner et helt tal fra 2 til 7, har vist sig værdifulde til behandling af arrhythmi.

DK 158668 B

Den foreliggende opfindelse angår hydantoinderivater, der har udmærkede medicinske virkninger. Nærmere angivet angår opfindelsen hidtil ukendte hydantoinderivater med nedenstående almene formel samt farmaceutisk 5 acceptable syreadditionssalte deraf:

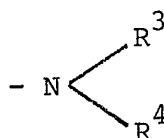
10



i hvilken formel X^1 og X^2 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere 15 alkoxy eller nitro, R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen eller lavere alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, danner en C_5 - eller C_6 -cycloalkylgruppe, Z er valgt fra gruppen bestående af:

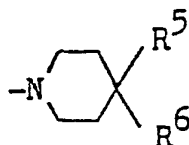
20

(a)



hvor R^3 og R^4 er ens eller forskellige og hver især 25 betegner lavere alkyl,

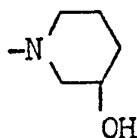
(b)



30

hvor R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen, phenyl eller $-OR^7$, hvor R^7 er hydrogen eller lavere alkyl, og

35 (c)



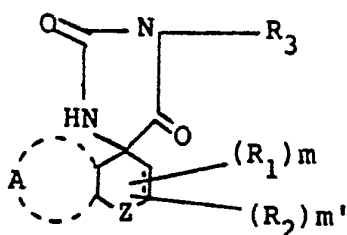
og n betegner et helt tal fra 2 til 7.

Specielle hydantoinderivater ifølge opfindelsen er angivet i krav 2-5.

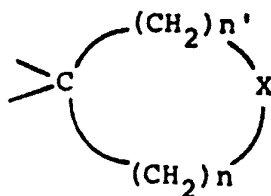
Endvidere angår opfindelsen et antiarrhythmisk medikament og en anvendelse som angivet i henholdsvis 5 krav 6 og 7.

Fra fransk patentskrift nr. 2.455.046 kendes med de omhandlede hydantoinderivater beslægtede hydantoin-derivater, nemlig hydantoinderivater med den almene formel

10



15 hvori R_3 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl, lavere hydroxyalkyl, lavere alkyloxyalkyl, lavere acyloxyalkyl eller lavere aralkyl, R_1 og R_2 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, lavere alkyl, trifluormethyl eller en spirocycloalkylen-
20 gruppe med den almene formel



25

hvor X betegner CH_2 , S , O eller NR_3 , og n og n' hver er et helt tal fra 1 til 3,

A betegner resten af en benzenkerne, der eventuelt er substitueret med én, to eller tre substituent

30 valgt blandt halogen, lavere alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, trifluormethylthio, sulfamoyl, methylaminosulfonyl og dimethylaminosulfonyl,

Z betegner oxygen, svovl eller NR_3 , og m og m' hver er 1 eller 2.

35

I det franske patentskrift er der dog kun anført nogle få specifikke eksempler på hydantoinderivater med ovenstående almene formel, og herunder kun tre forbindelser, hvor Z er O , nemlig

2,2-spirocyclopentyliden-4,4-spirohydantoin-2,3-dihydro-benzopyran,

2,2-dimethyl-7-methoxy-4,4-spirohydantoin-2,3-dihydro-benzopyran og

- 5 2,2-spiro(N-benzylpiperidyl)-4,4-spirohydantoin-2,3-dihydrobenzopyran.

Desuden er det i det franske patentskrift kun anført, at de derfra kendte forbindelser har farmakologiske egenskaber, som står i forbindelse med hæmmende virkning
 10 på enzymet aldose-reduktase, og der er ikke nævnt eller antydnet noget om, at de skulle have en antiarrhythmisk virkning, som hydantoinderivaterne ifølge den foreliggende opfindelse har det som nærmere dokumenteret nedenfor.

Nedenfor vil blive beskrevet definitioner af
 15 de heri benyttede udtryk.

Med udtrykket "lavere" menes en gruppe med 1 til 6 carbonatomer med mindre andet er angivet.

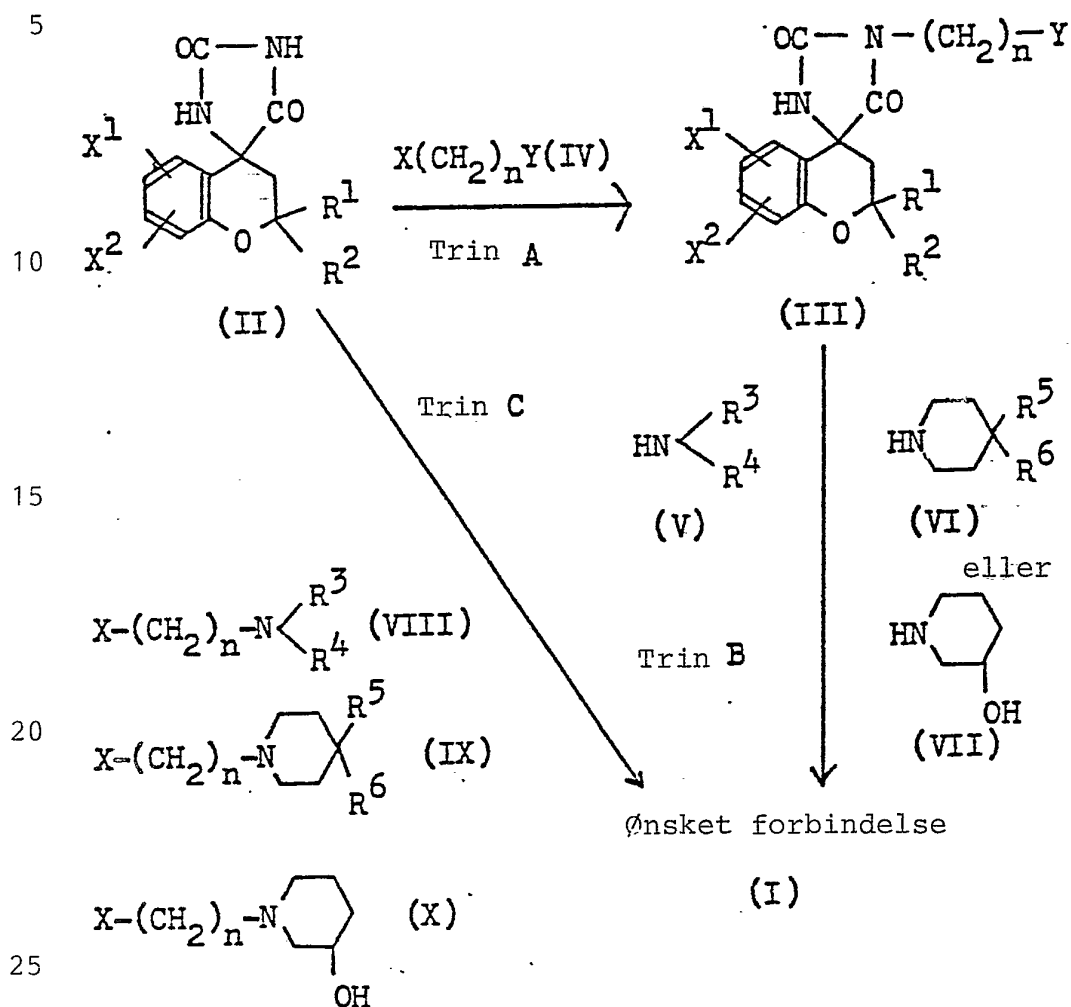
Udtrykket "lavere alkylgruppe" i definitionerne af X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^7 indbefatter ligekædede
 20 og forgrenede alkylgrupper såsom methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, pentyl-, isopentyl- og hexylgrupper. Blandt disse foretrækkes alkylgrupper med 1 til 6 carbonatomer og især grupper med 1 til 3 carbonatomer.

25 Udtrykket "halogenatom" i definitionen af X^1 og X^2 omfatter f.eks. fluor-, chlor- og bromatomer.

Udtrykket "lavere alkoxygruppe" under definitionen af X^1 og X^2 omfatter ligekædede og forgrenede lavere alkoxygrupper såsom methoxy-, ethoxy-, propoxy-,
 30 isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, pentyloxy-, isopentyloxy- og hexyloxygrupper.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de her omhandlede hydantoinderivater omfatter salte
 35 med uorganiske syrer såsom phosphorsyre, saltsyre, svovlsyre, brombrintesyre og iodbrintesyre, og organiske syrer såsom fumarsyre, oxalsyre, eddikesyre, methansulfonsyre, mælkesyre, citronsyre, vinsyre og ravsyre.

Typiske eksempler på fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse (I) vil nu blive givet. Fremgangsmåderne er illustreret ved følgende flow sheet:



X og Y betegner her hver især et halogenatom såsom chlor eller brom, og X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 og n har samme betydning som angivet ovenfor.

30 En forbindelse med den almene formel II omsættes med en forbindelse med den almene formel IV til opnåelse af en forbindelse med den almene formel III (trin A) og derpå omsættes forbindelsen med formlen III med en forbindelse med den almene formel V, VI eller VII til opnåelse af en ønsket forbindelse med formlen I (trin B).

Ved en anden fremgangsmåde omsættes en forbindelse med den almene formel II med en forbindelse

med den almene formel VIII, IX eller X til dannelse af en ønsket forbindelse med formlen I (trin C).

De forskellige reaktionstrin vil blive beskrevet nedenfor.

5

Reaktionstrin A:

Fremgangsmåde 1:

En forbindelse med den almene formel II omsættes med natriumhydrid, kaliumhydrid, calciumhydrid eller
10 natriumamid i et opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dioxan, diethylether, tetrahydrofuran eller acetonitril under afkøling med is eller ved stuetemperatur, og reaktionsproduktet omsættes med en forbindelse med den almene
15 formel IV til opnåelse af en forbindelse med den almene formel III.

Fremgangsmåde 2:

En forbindelse med den almene formel II omsættes med et natrium- eller kaliumalkoholat såsom natrium-
20 methylat, natriumethylat, kaliummethylat eller kaliumethylat i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, isopropanol, butanol, dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylether, dioxan, tetrahydrofuran eller
25 acetonitril under afkøling med is eller ved stuetemperatur, og omsætningsproduktet omsættes med en forbindelse IV til opnåelse af en forbindelse med den almene formel III.

Fremgangsmåde 3:

30 En forbindelse såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydroxid, natriumhydroxid, triethylamin, diisopropylethylamin, dimethylaminopyridin eller pyridin sættes til en forbindelse med den almene formel II i et opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylether, dioxan,
35 tetrahydrofuran, acetonitril, acetone, methylethylketon, methanol, ethanol, isopropanol eller butanol. Den resulterende forbindelse omsættes med en forbindelse med den almene formel IV ved stuetemperatur eller

under tilbagesvaling til opnåelse af en forbindelse med den almene formel III.

Reaktionstrin B:

5 Fremgangsmåde 1:

En forbindelse med den almene formel V, VI eller VII sættes til en forbindelse med den almene formel III i et opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylether, dioxan, 10 tetrahydrofuran eller acetonitril. Derpå tilsættes en forbindelse såsom natriumhydrid, kaliumhydrid, calciumhydrid eller natriumamid, og reaktionen udføres under afkøling med is eller under tilbagesvaling til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen I.

15 Fremgangsmåde 2:

En forbindelse med den almene formel V, VI eller VII sættes til en forbindelse med den almene formel III i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, isopropanol, butanol, dimethylformamid, dimethylacetamid, 20 diethylether, dioxan, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran eller acetonitril. Derpå tilsættes et natrium- eller kaliumalkoholat såsom natriummethylat, natriumethylat, kaliummethylat eller kaliumethylat, og reaktionen udføres under afkøling med is eller under tilbagesvaling 25 til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen I.

Fremgangsmåde 3:

En forbindelse med den almene formel V, VI eller VII sættes til en forbindelse med den almene formel III i et opløsningsmiddel såsom chloroform, dichlormethan, 30 dichlorethan, acetone, methylethylketon, methanol, ethanol, isopropanol, butanol, dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylether, dioxan, tetrahydrofuran eller dimethylsulfoxid. Derpå tilsættes en forbindelse 35 såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydroxid, natriumhydroxid, triethylamin, diisopropylethylamin, dimethylaminopyridin eller pyridin, og reaktionen udføres ved stuetemperatur eller under tilbagesvaling til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen I.

Reaktionstrin C:

Fremgangsmåde 1:

En forbindelse med den almene formel II omsættes med natriumhydrid, kaliumhydrid, calciumhydrid eller
5 natriumamid i et opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dioxan, diethylether, tetrahydrofuran eller acetonitril under afkøling med is eller ved stuetemperatur. Der tilsættes en forbindelse med den almene formel VIII, IX eller X,
10 og reaktionen udføres ved stuetemperatur eller under tilbagesvaling til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen I.

Fremgangsmåde 2:

En forbindelse med den almene formel II omsættes
15 med et natrium- eller kaliumalkoholat såsom natrium-methylat, natriumethylat, kaliummethylat eller kaliumethylat i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, isopropanol, butanol, dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylether, dioxan, tetrahydrofuran eller
20 acetonitril under afkøling med is eller ved stuetemperatur. En forbindelse med den almene formel VIII, IX eller X sættes til reaktionsproduktet, og reaktionen udføres ved stuetemperatur eller under tilbagesvaling til opnåelse af en ønsket forbindelse med formlen I.

25 Fremgangsmåde 3:

En base såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydroxid, natriumhydroxid, triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin eller dimethylaminopyridin og en forbindelse med den almene formel VIII, IX eller
30 X sættes til en forbindelse med den almene formel II i et opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, acetone, methylethylketon, methanol, ethanol, isopropanol eller butanol, og reaktionen udføres ved stuetemperatur eller under tilbage-
35 svaling til opnåelse af en tilsigtet forbindelse med formlen I.

Nedenfor vil blive givet eksempler på forbindelser, der er tilvejebragt gennem den foreliggende opfindelse. De nedenfor opførte forbindelser foreligger i deres fri former. Forbindelserne med formelen I

5 ifølge den foreliggende opfindelse omfatter alle deres stereoisomere og optiske isomere, der vil kunne dannes, når de har et eller flere asymmetriske carbonatomer, hvis antal varierer alt efter substituenterne.

- 10 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-
- 15 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2-methyl-1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 20 6-fluor -2-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-fluor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 25 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[4-(4-phenylpiperidino)-butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dipropyl-6-fluor -1-[3-(4-hydroxypiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 30 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxy-4-phenyl-
- 35 piperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,6-dimethyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-methoxy-2-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
5 2,2-dimethyl-6-methoxy-1'-[3-(4-phenylpiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dibutyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dibutyl-1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-
10 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6,8-dichlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6,8-dichlor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
15 6,8-dichlor -1'-[4-(4-hydroxypiperidino)butyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6,8-dichlor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
8-chlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)-
20 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-diethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-diethyl-6-fluor -1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
25 6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-fluor -1'-[4-(4-hydroxypiperidino)butyl]spiro-

- [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-fluor -1'-[5-(4-hydroxypiperidino)pentyl]spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-chlor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro-
 5 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-methoxy-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-methoxy-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 10 2,2-dimethyl-6-methyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-methyl-1'-[3-(4-methoxypiperidino)-
 15 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-methoxy-1'-[3-(4-acetoxypiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-propoxypiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 20 2,2-dipropyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dipentyl-6-fluor -1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-
 butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-methoxypiperidino)-
 25 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-fluor -1'-[3-(4-methoxypiperidino)propyl]spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-ethoxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 5 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-brom -2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-brom -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
10 [chroman-4,4'-imidazolidine]-2',5'-dione,
- 6-brom -2,2-dimethyl-1'-[2-(4-hydroxypiperidino)-
ethyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-brom -2,2-diethyl-1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 15 2,2-dimethyl-7-methoxy-8-methyl-1'-[3-(4-hydroxy-
piperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2',5'-dion ,
- 7-methoxy-8-methyl-1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 20 6-chlor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dihexyl-6-fluor -1'-[3-(4-acetoxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxy-4-phenyl-
25 piperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-acetoxy-4-phenyl-
piperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2'-5'-dion ,
- 8-chlor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
5 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 8-chlor -1'-[3-(4-acetoxypiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-{3-[4-(2-chlorobenzyloxy)-
piperidinol]propyl} spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
10 2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-{3-[4-(4-chlorobenzyloxy)-
piperidino]propyl} spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[2-(4-hydroxypiperidino)-
15 ethyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[2-(4-acetoxypiperidino)-
ethyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -1'-[4-(4-acetoxypiperidino)butyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 20 6-dichlor -2,2-diethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-diethyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-diethyl-1'-[2-(4-hydroxypiperidino)-
25 ethyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[4-(4-acetoxypiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[4-(4-phenylpiperidino)-
butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 5 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-oxopiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dibutyl-6-fluor -1'-[3-(4-oxopiperidino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-acetoxypiperidino)-
10 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-
imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propyl]spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 15 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-piperidinopropyl)-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- cyclohexane<spiro-2>-6-chlor -1'[3-(4-hydroxypiperi-
dino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-
dion ,
- 20 cyclopentane<spiro-2>-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxy-
piperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 25 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-ethylenedioxy-piperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(3-hydroxypiperidino)-
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[6-(4-hydroxypiperidino)-hexyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[4-(4-acetoxypiperidino)-butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 5 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[5-(4-hydroxypiperidino)-pentyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[6-(4-hydroxypiperidino)-hexyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2,2-dimethyl-1'-[7-(4-hydroxypiperidino)-heptyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 10 6-chlor -2,2-dibutyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- cyclohexane<spiro-2>-6-methoxy-1'-[3-(4-hydroxypiperidinol)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
- 15 2',5'-dion . ,
- 6-chlor -2-methyl-1'-(2-dimethylaminoethyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2-methyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 20 6-fluor -2-methyl-1'-(2-methylaminoethyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2-methyl-1'-(2-diethylaminoethyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-chlor -(3-dimethylaminopropyl)spiro-
- 25 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion . ,
- 2-ethyl-6-chlor -(3-dimethylaminopropyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- cyclohexan (spiro-2)-6-chlor -1'-(3-dimethylamino-propyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-brom -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
5 cyclopentan (spiro-2)-6-chlor -1'-(3-dimethylamino-propyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-fluor -8-nitro-1'-(3-dimethylamino-propyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
10 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-fluor -2-methyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(2-diethylaminoethyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
15 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(2-diisopropylaminoethyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-diethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2'-dimethyl-6-fluor -1'-(3-n-propylaminopropyl)-
20 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-chlor -2,2-di-n-propyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
25 2,2-dimethyl-6-chlor -1'-(4 -dimethylaminobutyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
2,2-dimethyl-6-chlor -1'-(5-dimethylaminopentyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-chlor -1'-(6-dimethylaminohexyl)spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2'-dimethyl-6-chlor -1'-(7-dimethylaminoheptyl)-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 5 6-chlor -2-methyl-1'-(6-dimethylaminohexyl)spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(6-dimethylaminohexyl)spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(4-dimethylaminobutyl)-
10 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-morpholinopropyl)spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-hydroxyamino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 15 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-{3-[bis(2-hydroxyethyl)-
amino]propyl} spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-
dion ,
- 6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-
4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 20 8-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-
4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,5-dimethyl-6-fluor -1'-(2-dimethylaminoethyl)spiro-
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 1-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-4,4'-
25 imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylmethyamino]propyl] spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinol]propyl] spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 5 2,2-dimethyl-6-brom -1'-(6-dimethylaminohexyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-brom -1'-(4-dimethylaminobutyl)spiro-10 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-methyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-methoxy-1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 15 2,2-dimethyl-6-nitro-1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-di-n-butyl-6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-di-n-hexyl-6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)-20 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 6-chlor -2-n-hexyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion .
- 2,2-dimethyl-6-nitro-1'-[3-(4-hydroxypiperidino) propyl] spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 25 2,2-dimethyl-6,8-dinitro-1'-[3-(4-hydroxypiperridino) propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor methyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino) propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,

- 2,2-dimethyl-6-chlor -1'[3-(4-octanoyloxypiperidino)
propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion,
2,2-dimethyl- β,β,β -trifluorethoxy -1'-[3-
(4-hydroxypiperidino) propyl]spiro[chroman-4,4'-
5 imidazolidin]-2',5'-dion,
2,2-dimethyl-6-chlor -1'-(3-benzylaminopropyl)-spiro
[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion,
2,2-dimethyl-6-chlor -1'-[3-(4-methylpiperidino) propyl]
-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion

Forbindelserne med formel I ifølge den foreliggende opfindelse og deres salte er hidtil ukendte forbindelser, der så vidt vides ikke tidligere er blevet beskrevet i litteraturen. De har en udmærket
5 antiarrhythmisk virkning med kun lav toxicitet. De er nyttige som antiarrhythmiske midler til behandling af arrhytmi af forskellige typer.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har en kemisk strukturformel (formel I vist ovenfor), der er helt forskellig fra formlerne af kendte
10 antiarrhythmiske midler, og den er ganske enestående.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har det karakteristiske træk, at de ikke har nogen cardioinhibitorisk virkning. Dette er særdeles fordelagtigt, når de benyttes som antiarrhythmiske midler.
15

Forbindelsernes antiarrhythmiske virkning varer i lang tid. De har kun en lav toxicitet og en stor sikkerhedsmargin (højt terapeutisk indeks). Forbindelserne er derfor nyttige som foretrukne antiarrhythmiske
20 midler.

Resultaterne af nedenstående farmakologiske forsøg beviser virkningerne af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

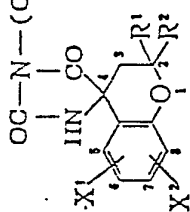
25 Forsøgseksempel.

(1) Chloroform-induceret arrhytmi (mus).

Ventrikelarrhytmi blev fremkaldt eksperimentelt hos mus ved følgende metode.

Musene blev anbragt i et apparat fyldt med chloroformgas. Efter udånding beregnedes ventrikelpulsen ud fra en elektrokardiogramoptegnelse. Den antiarrhythmiske virkning af testforbindelsen blev bestemt på grundlag af dens evne til at afhjælpe takycardi. Den
30 lethale dosis, den toxiske dosis og den minimale effektive dosis af hver forbindelse blev bestemt. Forbindelserne blev prøvet ved administrering ad to veje nemlig peroral og intravenøs injektion. Relative perorale virkninger blev beregnet ud fra resultaterne.
35

Varigheden blev beregnet ud fra ændringer i de medicinske virkninger, der iagttoges, når tidsintervallet mellem administreringen af forbindelsen og behandlingen af mus med chloroform blev ændret. Tabel 1 viser resultaterne (effektiv dosis på arrhytmi og lethal dosis) af forsøg hvor en testforbindelse blev givet til mus peroralt 1 time før behandlingen med chloroform. Som sammenlignings-standardlægemidler benyttedes quinidin, disopyramid og phenytoin. Denne metode er beskrevet i litteraturen, J. Pharmacol. Exp. Ther. 160,22 (1968), af J.W. Lawson.

$$\text{OC}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$$


Test forbindelse						Effektiv dosis (mg/kg)	Lethal dosis (mg/kg)
x ¹	x ²	R ¹	R ²	n	Z		
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	12,5	200
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} < \begin{smallmatrix} 1-\text{C}_3\text{H}_7 \\ 1-\text{C}_3\text{H}_7 \end{smallmatrix}$	25	200
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	50	400
6 - Cl	II	II	CH ₃	3	$-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	12,5	50
6 - Cl	II	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	$-\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	25	400
6 - Cl	II	CH ₃	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OH} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	25	400
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OH} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	25	400
6 - Cl	8 - Cl	CH ₃	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OH} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	12,5	400
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OH} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	50	200
6 - F	II	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OH} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	25	400
6 - F	II	CH ₃	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \text{OCH}_3 \\ \text{---} \end{smallmatrix}$	25	400
Quinidinsulfonat						200	800
Disopyramidphosphat						50	600
Phenyltolnatrium						100	> 800

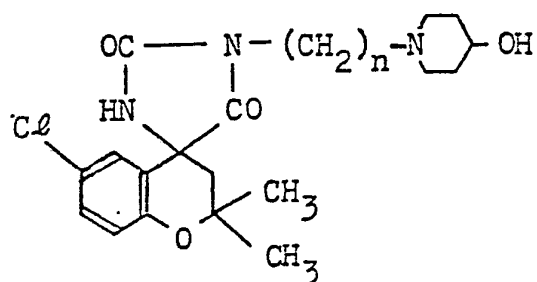
Det fremgår af tabel 1, at de antiarrhythmiske virkninger af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er stærkere end virkningerne af sammenligningsforbindelserne, og at sikkerhedsmargenen (forholdet mellem lethal dosis og effektiv dosis) for de førstnævnte forbindelsers vedkommende er større end for de sidstnævnte.

Virkningerne af disse forbindelser varede i 3 til 6 timer efter den perorale indgift.

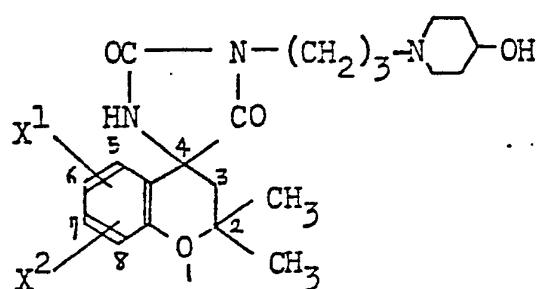
10 (2) Aconitin-induceret arrhytmi (mus).

Mus fik indgivet en toxisk dosis aconitin og derved fremkaldte ventrikulære extrasystoler blev undersøgt. Når mus fik 0,1 mg/kg aconitin ved intraabdominal injektion fremkaldtes i almindelighed ventrikulær takycardi i 20 minutter. Ved dette forsøg fik mus peroralt en testforbindelse i en given dosis som ved ovenstående forsøg (1), og efter en vis tid blev indgivet aconitin ved injektion. Optræden af arrhytmi blev undersøgt, og den ventrikulære extrasystole blev fastlagt udfra elektrokardiogrammet til bestemmelse af den antiarrhythmiske virkning. Tabel 2 viser resultaterne af forsøgene ved hvilke en testforbindelse eller et sammenlignings-standardlægemiddel (quinidin eller disopyramid) blev indgivet peroralt 1 time før den intraabdominale injektion af 0,1 mg/kg aconitin. Denne fremgangsmåde er beskrevet i litteraturen, IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology (Abstracts 454p) af T. Igarashi.

Tabel 2



(A)



(B)

<u>Testforbindelse</u>		<u>Effektiv dosis</u> <u>(mg/kg)</u>
generel formel (A)	n = 2	80
	n = 3	5
	n = 4	10
	n = 5	40
	n = 6	40
	n = 7	40
generel formel (B)	X ¹ = 6-F, X ² = H	5
	X ¹ = 6-Cl, X ² = H	5
	X ¹ = 6-Br, X ² = H	10
	X ¹ = 6-CH ₃ , X ² = H	>80
	X ¹ = 6-Cl, X ² = 8-Cl	10
Quinidinsulfat		80
Disopyramidphosphat		40

Den effektive dosis, der er vist i tabel 2, er den dosis, der kræves til behandling af den aconitin-inducerede ventrikulære takycardi for at tilvejebringe et forhold mellem normal sinusrytme og ventrikulær puls på ca. 1:1. Mange af testforbindelserne udfoldede deres virkninger i en mængde, der var mindre end mængden af quinidin eller disopyramid.

Når forbindelserne blev benyttet i en mængde større end den effektive mængde vist i tabel 2, blev aconitin-induceret ventrikulær arrhytmi normaliseret til genvindelse af den perfekte sinusrytme. Denne virkning varede endog 6 timer efter den perorale indgift.

(3) Akut toxicitet (rotter):

Prøverne for akut toxicitet på rotter (peroral indgift) blev udført under anvendelse af typiske forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse, nemlig 6-chlor-2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion (forbindelse 1) og 2,2-dimethyl-6-fluor-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion (forbindelse 2). Resultaterne er vist i tabel 3.

Tabel 3

	LD ₅₀	mg/kg
Forbindelse 1	♂	930
	♀	858
Forbindelse 2	♂	860
	♀	780

Resultaterne af ovenstående prøver viser, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har en udmærket langvarig antiarrhythmisk virkning, lav toxicitet og en bred sikkerhedsmargen (højtt terapeutisk indeks), og de kan benyttes som foretrukne antiarrhyt-

miske midler.

Den antiarrhythmiske mekanisme for forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse blev undersøgt på basis af virkningerne på hvilepotentiale og aktions-
5 potentiale af udtagne myocardia fra marsvin og svin ved hjælp af en mikroelektrode-metode. Som resultat heraf fandtes, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse nedsætter graden af stigningen af aktions-
10 potentialet alt imedens de ikke har nogen virkning på hvilepotentialet. Især når den elektriske stimulering var stærk var den hæmmende virkning på aktions-
potentialet stærk. Denne egenskab er fælles for antiarrhythmiske midler i klasse 2 (quinidin, disopyramid). Denne kendsgerning indicerer, at mekanismen og de sygdomme,
15 for hvilke forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er effektive (dvs. supraventrikulær og ventrikulær arrhytmi), er de samme som for de antiarrhythmiske midler i klasse 2.

Et af de farmakologiske træk ved forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er, at de ikke
20 i væsentlig grad hæmmer sammentrækningen af myocardiet. Denne egenskab er meget ønskelig, når de benyttes som antiarrhythmiske midler. Specielt skal bemærkes, at skønt quinidin og disopyramid nedsætter myocardiets
25 sammentrækningskraft i en dosis, der er flere gange den dosis, der kræves til opnåelse af de antiarrhythmiske virkninger, så har forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse ingen virkning på myocardiets
samentrækningskraft, selv når de indgives i en mængde,
30 der er ti gange større end den effektive dosis for den antiarrhythmiske behandling.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er effektive til behandling og forebyggelse af forskellige typer arrhytmi såsom ventrikulær arrhytmi
35 og atrial (supraventrikulær) arrhytmi.

Ved anvendelse af forbindelserne ifølge opfindelsen som antiarrhythmiske midler indgives de peroralt eller parenteralt (intramuskulær, subkutan eller

intravenøs indgift). Doseringen varierer alt efter patienten, symptomerne og patientens alder og er ikke begrænset i særlig grad. Imidlertid er doseringen sædvanligvis ca. 1 til 1000 mg/dag, fortrinsvis ca.

5 100 til 300 mg/dag, for voksne mennesker.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til tabletter, granulat, pulvere, kapsler, injektionsopløsninger og suppositorier ved vilkårlige fremgangsmåder, der sædvanligvis anvendes indenfor det
10 farmaceutiske område.

Ved fremstillingen af perorale faste produkter sættes en excipient og, om nødvendigt, et bindemiddel, disintegrator, smøremiddel, farvestof og corrigens til den aktive bestanddel, og blandingen formes til
15 tabletter, overtrukne tabletter, granulat, pulvere eller kapsler på sædvanlig måde.

Excipienterne omfatter f.eks. lactose, majsstivelse, melis, glucose, sorbitol og krystallinsk cellulose. Bindemidlerne omfatter f.eks. polyvinyl-
20 alkohol, polyvinylether, ethylcellulose, methylcellulose, gummi arabicum, tragant, gelatine, shellac, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylstivelse og polyvinylpyrrolidon. Disintegratorerne omfatter f.eks. stivelse, agar, gelatinepulver, krystallinsk cellulose,
25 calciumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, calciumcitrat, dextrin og pectin. Smøremidlerne omfatter f.eks. magnesiumstearat, talkum, polyethylenglycol, silica og hærdede vegetabiliske olier. Farvestofferne omfatter f.eks. de til lægemidler tilladte. Smags-
30 corrigenserne omfatter f.eks. kakaopulver, menthol, aromatisk pulver, pe ermynteolie, borneol og stødt kanel. Disse tabletter og granuler kan overtrækkes med sukker, gelatine eller lignende, om nødvendigt.

Ved fremstillingen af injektionsopløsningerne
35 sættes nødvendige komponenter såsom et pH-regulerende middel, puffermidler, stabilisatorer, opløseliggørende midler og konserverende midler til den aktive bestanddel, og blandingen oparbejdes på sædvanlig måde

til subkutant, intramuskulært eller intravenøst injicerbare opløsninger.

De følgende eksempler tjener til yderligere
5 belysning af opfindelsen.

Eksempel 1

2,2-Dimethyl-6-fluor-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion.

10 (1) 2,2-Dimethyl-6-fluor-1'-(3-brompropyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion.

1,0 g (25 mM) natriumhydrid (60%'s suspension i mineralolie) blev sat til en opløsning af 6,6 g (25 mM) 2,2-dimethyl-6-fluor-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion og en opløsning af 10,1 g (50 mM) 1,3-dibrompropan i 70 ml dimethylformamid ved 15 til 30°C. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer. Reaktionsvæsken blev hældt ud i is/vand. Efter ekstraktion med ethylacetat blev det resulterende
20 ethylacetatlag vasket med vand og derpå tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under formindsket tryk. 12,7 g af en remanens blev rensat ved silicagelsøjlechromatografi (udvikler: dichlormethan/ethanol), hvorved opnåedes 6,95 g (udbytte: 25 72,2%) af den ønskede forbindelse.

Smp.: 190 til 192°C.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{18}BrFN_2O_3$:

	C	H	N
Beregnet (%)	49,87	4,71	7,27
30 Fundet (%)	49,63	4,59	7,15

NMR (CDCl₃) : 1,32 (3H,s), 1,50 (3H,s), 2,02 (1H,d, J=16 Hz), 2,24 (2H,q,J=8 Hz), 2,60 (1H,d,J=16 Hz), 3,40 (2H,t,J=8 Hz),
35 3,74 (2H,t,J=8 Hz), 6,36 (1H,s), 6,45 - 7,10 (3H,m)

(2) 2,2-Dimethyl-6-fluor-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion.

6,0 g (15,6 mM) af den ved ovenstående trin (1) i eksempel 1 opnåede bromforbindelse, 3,15 g (31,2 mM) 4-hydroxypiperidin, 4,31 g (31,2 mM) kaliumcarbonat og en opløsning af en lille mængde kaliumiodid i 70 ml dimethylformamid blev omsat ved 80°C i 5 timer. Reaktionsvæsken blev hældt ud i vand og ekstraheret med ethylacetat. Det resulterende ethylacetatlag blev vasket med vand og derpå tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under formindsket tryk, og remanensen blev omkrystalliseret af ethanol/ethylacetat, hvorved opnåedes 5,85 g (udbytte: 92,6%) af den ønskede forbindelse. Produktet blev derpå omdannet til sit hydrochloridsalt på sædvanlig måde.

Smp.: 211-213°C (fri form)

195-197°C (hydrochlorid)

Elementæranalyse for $C_{21}H_{38}FN_3O_4$:

		C	H	N
20	Beregnet (%)	62,20	6,96	10,36
	Fundet (%)	61,92	7,01	10,25

NMR (CDOD) δ : 1,32 (3H,s), 1,52 (3H,s), 1,60 - 3,00 (14H,m), 3.62 (2H,t,J=8 Hz), 3,45-3,80 (1H,m); 6,50-7,10 (3H,m)

Eksempel 2

8-Chlor-1'-[3-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion.

240 mg (6 mM) natriumhydrid (60%'s suspension i mineralolie) blev sat til en opløsning af 1,52 g (6 mM) 8-chlor-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion i 30 ml dimethylformamid ved 5°C. Blandingen blev omrørt i 10 minutter. Derpå blev dråbevis tilsat en opløsning af 802 mg (6,6 mM) 3-dimethylaminopropylchlorid i 3 ml dimethylformamid ved stuetemperatur i løbet af 10 minutter. Reaktionen blev udført ved 80-90°C i 5 timer. Reaktionsvæsken blev hældt ud i is/vand og

ekstraheret med ethylacetat. Det resulterende ethylacetatlag blev vasket med vand og derpå tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under formindsket tryk. 2,65 g af remanensen blev rensset ved
 5 silicagelsøjlechromatografi (udvikler: dichlormethan/ethanol), hvorved opnåedes 1,60 g (udbytte: 79,0%) af den ønskede forbindelse. Produktet blev derpå omdannet til sit hydrochlorid på sædvanlig måde.

Smp.: 158-159°C (fri form)

10 202-204°C (HCl salt)

Elementæranalyse for $C_{16}H_{20}ClN_3O_3$:

	C	H	N
Beregnet (%)	56,89	5,97	12,44
Fundet (%)	56,84	5,93	12,39

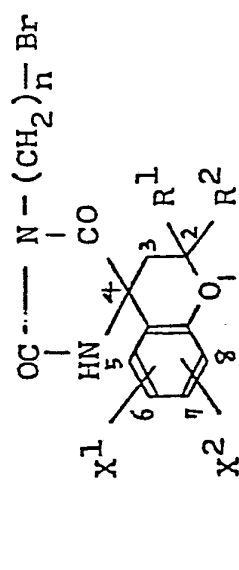
15 NMR ($CDCl_3$) δ : 1,60-1,96 (2H,m), 2,14 (6H,s), 2,00-2,44 (4H,m), 3,58 (2H,t,J=8 Hz), 4,18-4,44 (1H,m), 4,64-4,98 (1H,m), 6,16 (1H,s), 6,60-7,02 (2H,m), 7,16-7,36 (1H,m)

20

Eksempler 3 til 84

- (1) De i nedenstående tabeller 4 og 5 viste mellemprodukter blev opnået på samme måde som i eksempel 1-(1).
- 25 (2) De i nedenstående tabeller 6, 7, 8 og 9 viste produkter blev opnået på samme måde som i eksempel 1-(2) eller eksempel 2.

Tabel 4

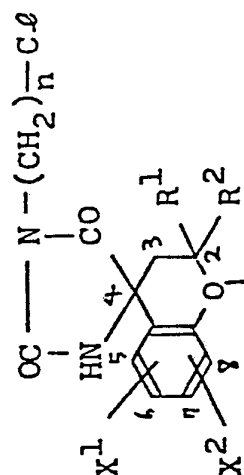


X^1	X^2	R^1	R^2	n	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
						C(%)	H(%)	N(%)
6-F	H	CH_3	CH_3	4	144-146	51,14 51,38	5,05 5,16	7,02 7,01
6-C $\emptyset$	H	CH_3	CH_3	3	191-194	47,84 48,10	4,52 4,53	6,97 7,02
7-OCH $_3$	8-CH $_3$	CH_3	CH_3	3	211-213	52,56 52,27	5,64 5,60	6,81 6,54
6-C $\emptyset$	H	H	H	3	181-183	45,01 45,26	3,78 3,80	7,50 7,62
6-C $\emptyset$	H	C_2H_5	C_2H_5	3	172-174	50,31 50,47	5,16 5,15	6,52 6,45
6-F	H	CH_3	CH_3	2	201-203	48,54 48,73	4,35 4,37	7,55 7,51

Tabel 4 (fortsat)

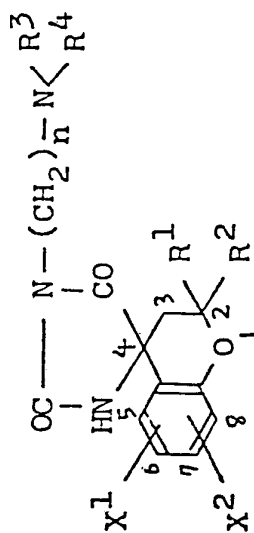
$\frac{X^1}{X^2}$	$\frac{R^1}{R^2}$	$\frac{n}{R^2}$	$\frac{Smp.(^{\circ}C)}{R^2}$	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)			
				$\frac{C(\%)}{H(\%)} \quad \frac{N(\%)}{N(\%)}$			
6-F	H	CH ₃	6	97,5-99,5	53,40 53,42	5,66 5,67	6,55 6,52
6-C $\emptyset$	H	CH ₃	4	183 - 186	49,12 49,37	4,85 4,89	6,74 6,57
6-C $\emptyset$	H	CH ₃	5	181 - 184	50,31 50,19	5,16 5,17	6,52 6,48
6-C $\emptyset$	H	CH ₃	6	120,5-122	51,42 51,37	5,45 5,37	6,31 6,39
6-C $\emptyset$	H	CH ₃	7	125 - 126	52,47 52,57	5,73 5,81	6,12 6,07
6-C $\emptyset$	H	C ₂ H ₅	3	171 - 173	50,31 50,27	5,16 5,08	6,52 6,51

Tabel 5



X^1	X^2	R^1	R^2	n	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
						$\text{C}(\%)$	$\text{H}(\%)$	$\text{N}(\%)$
6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	H	3	146 - 148	52,50	4,70	8,16
						52,65	4,77	8,08
6-F	H	CH $_3$	H	3	143 - 145	55,14	4,94	8,57
						55,32	4,98	8,43
6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	CH $_3$	3	204 - 206	53,80	5,08	7,84
						53,93	5,12	7,73

Tabel 6



Eksem- pel	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	Smp. (°C)	Molekyl- formel
3	6-C ₀	H	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₆ H ₂₀ CN ₃ O ₃ ·HC ₀
4	6-C ₀	H	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₇ H ₂₂ CN ₃ O ₃ ·HC ₀
5	6-F	H	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·HC ₀
6	6-C ₀	H	H	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	270-272	C ₁₈ H ₂₄ CN ₃ O ₃ ·HC ₀
7	6-C ₀	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	269-270	C ₁₈ H ₂₄ CN ₃ O ₃ ·HC ₀
8	6-C ₀	H	H	C ₂ H ₅	3	CH ₃	CH ₃	262-263	C ₁₈ H ₂₄ C ₀ N ₃ O ₃ ·HC ₀

Elementæranalyse (øverste række:
beregnet, nederste række: fundet)

C(%)	H(%)	N(%)
51,34	5,65	11,23
51,52	5,77	11,35
52,58	5,97	10,82
52,37	5,98	10,75
51,34	5,65	11,23
51,57	5,56	11,34
53,73	6,26	10,44
53,88	6,13	10,45
53,73	6,26	10,44
53,84	6,19	10,35
53,73	6,26	10,44
53,89	6,20	10,47

Tabel 6 (fortsat)

Eksempel	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	Smp. (°C)	Molekyl-formel	C (%)	H (%)	N (%)
9	6-Cl	H			3	CH ₃	CH ₃	230-241	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ ·HC $\emptyset$	57,01 58,95	6,38 6,27	9,50 9,61
10	6-Br	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	277-279	C ₁₈ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ ·HC $\emptyset$	48,50 48,29	5,65 5,73	9,43 9,21
11	6-Cl	H			3	CH ₃	CH ₃	voksagtig	C ₂₀ H ₂₆ Cl N ₃ O ₃ ·HC $\emptyset$	56,08 56,02	6,12 6,17	9,81 9,75
12	6-F	8-NO ₂	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	274-276	C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₅ ·HC $\emptyset$	52,11 52,24	5,83 5,75	13,51 13,59
13	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	146-169	C ₁₈ H ₂₄ F N ₃ O ₃ ·HC $\emptyset$	56,17 56,23	6,55 6,51	10,92 10,75
14	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	CH ₃	CH ₃	203-205	C ₂₀ H ₂₈ Cl N ₃ O ₃ ·HC $\emptyset$	60,98 60,73	7,16 7,08	10,67 10,62

Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)			
C (%)	H (%)	N (%)	
57,01	6,38	9,50	
58,95	6,27	9,61	
48,50	5,65	9,43	
48,29	5,73	9,21	
56,08	6,12	9,81	
56,02	6,17	9,75	
52,11	5,83	13,51	
52,24	5,75	13,59	
56,17	6,55	10,92	
56,23	6,51	10,75	
60,98	7,16	10,67	
60,73	7,08	10,62	

Tabel 6 (fortsat)

Eksem- pel	$\underline{X^1}$		$\underline{X^2}$		$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$\underline{n}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^4}$	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
												C(%)	H(%)	N(%)
15	6-F	H	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃			voksagtig	C ₁₇ H ₂₂ F N ₃ O ₃ ·HCØ	54,91	6,23	11,30
												54,78	6,15	11,21
16	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			154-156	C ₁₉ H ₂₀ F N ₃ O ₃	62,79	7,21	11,56
												62,74	7,28	11,49
17	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			206-208	C ₁₉ H ₂₀ F N ₃ O ₃ ·HCØ	57,07	6,81	10,51
												56,98	6,95	10,35
18	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇			122-124	C ₂₁ H ₃₀ F N ₃ O ₃	64,43	7,72	10,73
												64,43	7,82	10,67
19	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇			230-233	C ₂₁ H ₃₀ F N ₃ O ₃ ·HCØ	58,94	7,30	9,82
												58,75	7,25	9,60
20	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			99-100	C ₂₀ H ₂₈ F N ₃ O ₃	63,64	7,48	11,13
												63,54	7,54	11,02

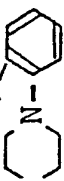
Tabel 6 (fortsat)

Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)									

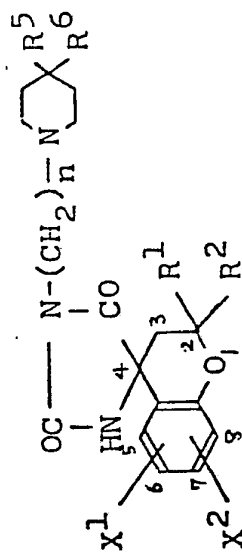
Tabel 6 (fortsat)

Eksempel	X^1 X^2 R^1 R^2 n R^3 R^4					Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	Molekyl-formel	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	X^1	X^2	R^1	R^2	n	R^3	R^4	C(%)	H(%)	N(%)
27	6-C $\emptyset$	H	H	H	3	CH $_3$	CH $_3$	56,89 56,78	5,97 5,82	12,44 12,65
								C $_{16}\text{H}_{20}\text{C}\emptyset$ N $_3\text{O}_3$		
28	6-C $\emptyset$	H	H	H	3	CH $_3$	CH $_3$	51,35 51,33	5,66 5,64	11,23 11,17
								C $_{16}\text{H}_{20}\text{C}\emptyset$ N $_3\text{O}_3\cdot\text{HC}\emptyset$		
29	8-C $\emptyset$	H	H	H	3	CH $_3$	CH $_3$	56,89 56,84	5,97 5,93	12,44 12,39
								C $_{16}\text{H}_{20}\text{C}\emptyset$ N $_3\text{O}_3$		
30	8-C $\emptyset$	H	H	H	3	CH $_3$	CH $_3$	51,35 51,33	5,66 5,57	11,23 11,37
								C $_{16}\text{H}_{20}\text{C}\emptyset$ N $_3\text{O}_3\cdot\text{HC}\emptyset$		
31	6-F	H	CH $_3$	CH $_3$	2	CH $_3$	CH $_3$	54,91 54,75	6,23 6,11	11,30 11,21
								C $_{17}\text{H}_{22}\text{FN}\cdot\text{O}_3\cdot\text{HC}\emptyset$		
32	H	H	H	H	3	CH $_3$	CH $_3$	63,35 63,31	6,98 6,91	13,85 13,81
								C $_{16}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{O}_3$		

Tabel 6 (fortsat)

Eksempel						R ⁴	Smp. (°C)	Molekylformel	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³			C(%)	H(%)	N(%)
33	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	voksagtig	C ₂₇ H ₃₄ F N ₃ O ₃ ·HC ₂ O	60,49	6,39	7,84
						(CH ₂) ₂ OCH ₃			60,51	6,27	7,78
34	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		193-197	C ₂₇ H ₃₃ F N ₄ O ₄ ·HC ₂ O	60,84	6,43	10,51
									60,75	6,35	10,37
35	H	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	65,23	7,60	12,68
							135-137		65,31	7,61	12,70
36	6-C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	3	CH ₃	CH ₃	C ₂₂ H ₃₂ C ₂ O N ₃ O ₃ ·HC ₂ O	57,64	7,26	9,17
							112-115		57,59	7,31	9,25

Tabel 7



Eksempel	Molekylformel						Elementaranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ⁵	R ⁶	Smp. (°C)	
	C(%)	H(%)	N(%)						
37	6-C ₀ H	H	CH ₃		3		H	219-221	C ₂₆ H ₃₀ C ₀ N ₃ O ₃ ·HC ₀
38	6-C ₀ H	H	CH ₃		3		OH	186-188	C ₂₆ H ₃₀ C ₀ N ₃ O ₄ ·HC ₀
39	6-F	H	H	CH ₃	3		H	196-198	C ₂₆ H ₃₀ F N ₃ O ₃
40	6-F	H	H	H	3		H	175-177	C ₂₅ H ₂₈ F N ₃ O ₃
41	6-C ₀ H	H	CH ₃	CH ₃	3		H	215-217	C ₂₇ H ₃₂ C ₀ N ₃ O ₃ ·HC ₀
42	6-C ₀ H	H	CH ₃	CH ₃	3		OH	227-229	C ₂₇ H ₃₂ C ₀ N ₃ O ₄ ·HC ₀
	61,29	6,09							8,20
	61,39	6,21							8,30
	58,97	6,09							7,93
	58,63	5,86							7,93
	61,71	6,37							8,30
	61,57	6,38							8,31
	62,16	6,26							8,70
	62,39	6,29							8,57
	62,54	6,41							8,10
	60,67	6,22							7,86
	60,42	6,18							7,91

Tabel 7 (fortsat)

Eksempel	Molekylformel										Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	$\underline{X^1}$	$\underline{X^2}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$\underline{n}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{\text{Smp. (}^\circ\text{C)}}$	$\underline{\text{C(\%)}}$	$\underline{\text{H(\%)}}$	$\underline{\text{N(\%)}}$		
43	6-CH ₃	H	H	CH ₃	3		H	170-172	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ ·HCℓ	56,99	7,08	8,51	
44	6-OCH ₃	H	H	CH ₃	3		H	216-219	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ ·HCℓ	64,85 64,70	6,65 6,69	8,40 8,34	
45	6-Cℓ	8-Cℓ	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	voksagtig	C ₂₁ H ₂₇ Cℓ ₂ N ₃ O ₄ ·HCℓ	51,18 50,95	5,52 5,47	8,53 8,29	
46	6-F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	voksagtig	C ₂₃ H ₃₂ F ₂ N ₃ O ₄ ·HCℓ	58,78 58,59	7,08 7,16	8,94 8,88	
47	6-F	H	H	H	3	OH	H	204-206	C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	60,46 60,19	6,40 6,45	11,13 11,01	
48	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	voksagtig	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₄ ·HCℓ	60,34 60,25	7,37 7,41	9,59 9,62	

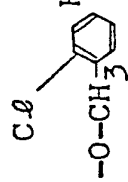
Tabel 7 (fortsat)

Eksempel	$\underline{X^1}$	$\underline{X^2}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	n	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{\text{Smp.} (^\circ\text{C})}$	$\underline{\text{Molekyl-formel}}$	Elementaranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
										$\underline{\text{C}(\%)}$	$\underline{\text{H}(\%)}$	$\underline{\text{N}(\%)}$
49	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	211-213	C ₂₁ H ₂₈ F N ₃ O ₄	62,20 61,92	6,96 7,01	10,36 10,25
50	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	195-197	C ₂₁ H ₂₈ F N ₃ O ₄ ·HCØ	57,07 56,77	6,61 6,67	9,51 9,24
51	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OCH ₃	H	207-208	C ₂₂ H ₃₀ F N ₃ O ₄ ·HCØ	57,96 57,72	6,63 6,78	9,22 9,11
52	6-CØ	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	154-156	C ₂₁ H ₂₈ CØ N ₃ O ₄	59,78 59,77	6,69 6,42	9,96 9,89
53	6-CØ	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	158-160	C ₂₁ H ₂₈ CØ N ₃ O ₄ ·HCØ	55,03 55,01	6,38 6,57	9,17 9,15
54	7-OCH ₃	⁸ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	156-158	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅	64,01 63,98	7,71 7,59	9,74 9,80

Tabel 7 (fortsat)

Eksem- pel	$\frac{X^1}{X^2}$	$\frac{R^1}{R^2}$	n	$\frac{R^5}{R^6}$	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
							$\frac{C(\%)}{H(\%)} \quad \frac{N(\%)}{N(\%)}$		
55	7-OCH ₃ ⁸	CH ₃	3	OH	157-159	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅ ·HC $\emptyset$	59,03 58,93	7,32 7,04	8,99 8,85
56	6-C $\emptyset$	H	3	OH	219-221	C ₁₉ H ₂₄ C $\emptyset$ N ₃ O ₄	57,94 57,67	6,14 6,12	10,67 10,60
57	6-C $\emptyset$	H	3	OH	255-258	C ₁₉ H ₂₄ C $\emptyset$ N ₃ O ₄ ·HC $\emptyset$	53,03 53,14	5,86 5,62	9,76 9,76
58	6-C $\emptyset$	H	3	OH	177-179	C ₂₃ H ₃₂ C $\emptyset$ N ₃ O ₄	61,40 61,25	7,17 7,11	9,34 9,37
59	6-F	H	4	OH	186-187	C ₂₂ H ₃₀ F N ₃ O ₄ ·HC $\emptyset$	57,96 57,77	6,85 6,84	9,22 9,06
60	6-F	H	3	=O	154-156	C ₂₁ H ₂₆ F N ₃ O ₄	62,52 62,37	6,50 6,46	10,42 10,32

Tabel 7 (fortsat)

Eksem- pel	$\frac{X^1}{X^2}$				$\frac{R^1}{R^2}$	$\frac{n}{R^2}$	$\frac{R^5}{R^6}$	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	X^1	X^2	R^1	R^2						$\frac{C(\%)}{H(\%)} \quad \frac{H(\%)}{N(\%)}$		
61	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	3	=O	153-155	C ₂₁ H ₂₆ F N ₃ O ₄ ·HC ₀	57,34 57,25	6,19 6,02	9,55 9,37
62	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	3	-OCOCH ₃ H	216-219	C ₂₃ H ₃₀ F N ₃ O ₅ ·HC ₀	57,08 56,90	6,46 6,27	9,68 8,63
63	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	3	 OH	169-172	C ₂₇ H ₃₂ F N ₃ O ₄ ·HC ₀	62,60 62,57	6,42 6,51	8,11 8,23
64	8-C ₀	H	H	H	3	3	OH H	144-146	C ₁₉ H ₂₄ C ₀ N ₃ O ₄	57,94 57,71	6,14 6,08	10,67 10,51
65	8-C ₀	H	H	H	3	3	OH H	274-276	C ₁₉ H ₂₄ C ₀ N ₃ O ₄ ·HC ₀	53,03 52,94	5,86 5,62	9,76 9,63
66	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	3	 H	158-160	C ₂₈ H ₃₂ C ₀ FN ₃ O ₄ ·HC ₀	59,37 59,24	6,05 6,08	7,42 7,24

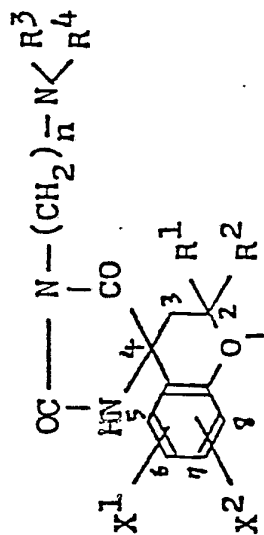
Tabel 7 (fortsat)

Eksem- pel	$\underline{X^1} \quad \underline{X^2} \quad \underline{R^1} \quad \underline{R^2}$				$\underline{n}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{\text{Smp. (}^\circ\text{C)}} \quad \underline{\text{Molekyl-}} \quad \underline{\text{formel}}$	Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)		
	$\underline{X^1}$	$\underline{X^2}$	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$					$\underline{C(\%)}$	$\underline{H(\%)}$	$\underline{N(\%)}$
67	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	OH	H	169-170 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}$ N_3O_4	61,37 61,34	6,70 6,80	10,73 10,56
68	H	H	H	H	3	OH	H	150-152 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3$ O_4	63,49 63,53	7,01 7,15	11,69 11,66
69	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	256-258 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}$ $\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HC}\ell$	59,22 59,15	6,86 6,78	9,87 10,01
70	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3			146-148 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}$ N_3O_5	61,73 61,57	6,76 6,91	9,39 9,27
71	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	132 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}$ N_3O_3	69,66 69,50	6,93 6,91	9,03 8,93
72	6-F	H	CH ₃	CH ₃	6	OH	H	145-146.5 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}$ N_3O_4	64,41 64,21	7,66 7,73	9,39 9,34

Tabel 7 (fortsat)

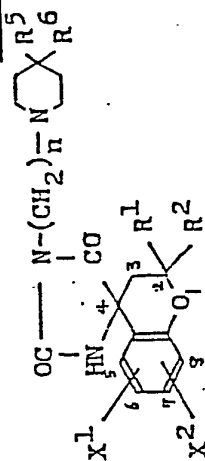
Eksempel	Molekylformel						Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)					
	X^1	X^2	R^1	R^2	n	R^5	R^6	Smp. (°C)	C(%)	H(%)	N(%)	
73	6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	CH $_3$	4	OH	H	87-89	C $_{22}$ H $_{30}$ C $\emptyset$ N $_3$ O $_4$	60,61 60,57	6,94 6,75	9,64 9,58
74	6-C $\emptyset$	H	C $_2$ H $_5$	C $_2$ H $_5$	3	OH	H	174-177	C $_{23}$ H $_{32}$ C $\emptyset$ N $_3$ O $_4$	61,39 61,29	7,17 7,22	9,34 9,26
75	6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	CH $_3$	5	OH	H	136-139	C $_{23}$ H $_{32}$ C $\emptyset$ N $_3$ O $_4$	61,39 61,25	7,17 7,27	9,34 9,35
76	6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	CH $_3$	7	OH	H	122-124	C $_{25}$ H $_{36}$ C $\emptyset$ N $_3$ O $_4$	62,81 62,88	7,59 7,61	8,79 8,90
77	6-C $\emptyset$	H	CH $_3$	CH $_3$	6	OH	H	131-134	C $_{24}$ H $_{34}$ C $\emptyset$ N $_3$ O $_4$	62,13 62,18	7,39 7,28	9,06 9,01

Tabel 8



Eksem- pel	Molekyl- formel								Elementæranalyse (øverste række: beregnet, nederste række: fundet)			
	X^1	X^2	R^1	R^2	n	R^3	R^4	Smp. (°C)	$\frac{C(\%)}{}$	$\frac{H(\%)}{}$	$\frac{N(\%)}{}$	
78	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	-CH ₂ -		H 129-131	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	64,56	6,12	9,82
									64,35	6,33	9,71	
79	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		N-CH ₃	173,5-175	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	59,92	6,94	13,31
									59,90	6,90	13,21	

Tabel 9.1



Eksem- pel	χ^1	χ^2	R^1	R^2	n	R^5	R^6	Smp. (°C)	Molekyl- formel	C (%)	H (%)	N (%)
80	6-NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	173,5-175	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₆	58,32	6,53	12,96
81	6-NO ₂	8-NO ₂	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	202-204	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₈	52,83	5,70	14,67
82	6-CF ₃	H	H	H	3	OH	H	188-190	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ O ₄	56,20	5,66	9,83
83	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	O-C-(CH ₂) ₈ -CH ₃			C ₃₁ H ₄₆ ClN ₃ O ₅	64,62	8,04	7,29
								voksagtig		64,65	8,23	7,07
84	6-CF ₃	CH ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	C ₂₃ H ₃ F ₃ N ₃ O ₅	56,9	6,23	8,66
								voksagtig		56,6	6,03	8,60

Udførelsesformer af præparater ifølge den foreliggende opfindelse illustreres gennem nedenstående præparater 1 og 2. Den anvendte hovedbestanddel var 2,2-dimethyl-6-fluor-1'-[4-(4-hydroxypiperidino)-butyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dionhydrochlorid.

Præparat 1: Tablet

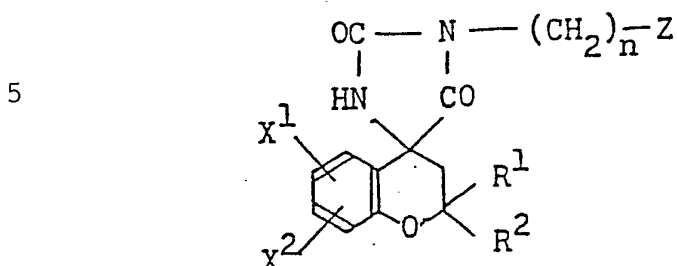
	hovedbestanddel	10,0 dele
10	lactose	53,5
	mikrokrystallinsk cellulose	18,0
	majsstivelse	18,0
	calciumstearat	0,5
	Ovennævnte bestanddele blev sammenblandet på sædvanlig måde og derpå granuleret. Granulerne blev kompression-formet til tabletter, der hver vejede 100 mg.	

Præparat 2: Kapsel

20	hovedbestanddel	10,0 dele
	lactose	70,0
	majsstivelse	20,0
	Der blev i overensstemmelse med ovenstående recept fremstillet kapsler, der hver vejede 100 mg, ved en konventionel metode.	

P A T E N T K R A V

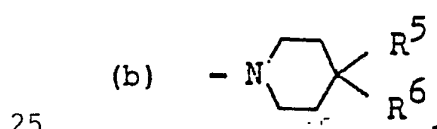
1. Hydantoinderivater, k e n d e t e g n e t ved,
at de har den almene formel



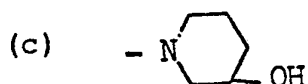
10 hvori X^1 og X^2 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, eller nitro, R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen eller lavere alkyl, eller R^1 og R^2 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, danner en C_5 - eller C_6 -cycloalkylgruppe, Z er valgt fra gruppen bestående af:



20 hvori R^3 og R^4 er ens eller forskellige og hver især betegner lavere alkyl,



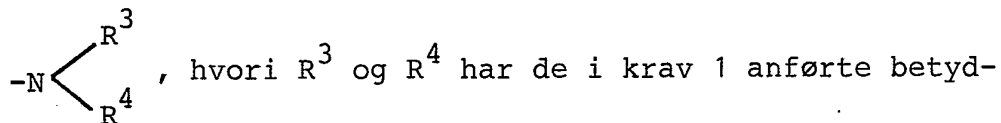
25 hvori R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen, phenyl eller $-\text{OR}^7$, hvor R^7 er hydrogen eller lavere alkyl, og



30 og n betegner et helt tal fra 2 til 7,
35 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

2. Hydantoinderivater og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

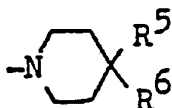
n e t ved, at Z er



5 ninger.

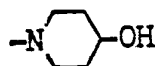
3. Hydantoinderivater og farmaceutisk acceptable
syreadditionssalte deraf ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at Z er

10



hvori R^5 og R^6 har de i krav 1 anførte betydninger.

4. Hydantoinderivater og farmaceutisk acceptable
15 syreadditionssalte deraf ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at Z er



20 5. Hydantoinderivat ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at det er valgt fra gruppen bestående
af:

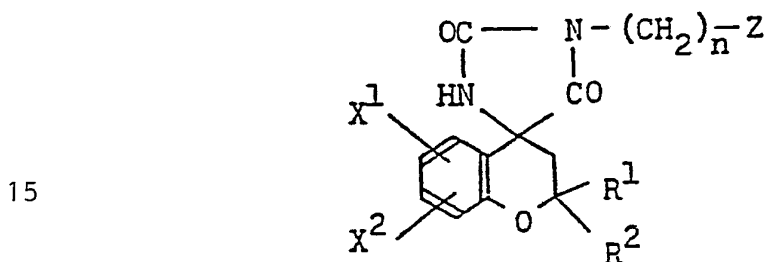
2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)-
25 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-chlor -2-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , 6-
chlor -2-methyl-1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-
30 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
6-fluor -2-methyl-1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-
spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
35 6-fluor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]spiro[chroman-
4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , 6,8-dichlor -2,2-
dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-

- [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-diethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]-
 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , 6-chlor -
- 5 2,2-dimethyl-1'-[3-(4-hydroxypiperidino)propyl]spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , 6-chlor -2,2-
 dimethyl-1'-[4-(4-hydroxypiperidino)butyl]spiro[chroman-
 4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-
 10 propyl]spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-fluor-1'-[4-(4-hydroxypiperidino)butyl]-
 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-[3-(4-phenylpiperidino)propyl]-
 spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 15 6-chlor -2-methyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , 6-fluor -2-
 methyl-1'-(2-dimethylaminoethyl)spiro[chroman-4,4'-
 imidazolidin]-2',5'-dion , 6-chlor -2-methyl-1'-
 (2-diethylaminoethyl)spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
- 20 2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-chlor-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion , cyclohexan -
 <spiro-2>-6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
- 25 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-diethyl-6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-fluor -2-methyl-1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro-

[chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 2,2-dimethyl-6-fluor -1'-(2-diethylaminoethyl)spiro-
 [chroman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-dion ,
 6-chlor -1'-(3-dimethylaminopropyl)spiro[chroman-4,4'-
 5 imidazolidin:]-2',5'-dion ,

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

6. Antiarrhythmisk medikament, k e n d e t e g -
 n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder et
 hydantoinderivat med følgende almene formel eller et
 10 farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf

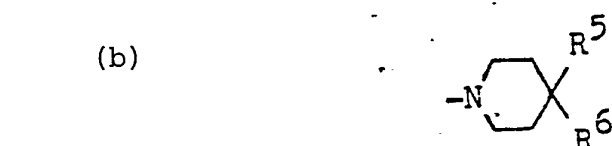


i hvilken formel X^1 og X^2 er ens eller forskellige og
 hver især betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl,
 20 lavere alkoxy eller nitro, R^1 og R^2 er ens eller forskel-
 lige og hver især betegner hydrogen eller lavere alkyl,
 eller R^1 og R^2 sammen med det carbonatom, hvortil de er
 bundet, danner en C_5 - eller C_6 -cycloalkylgruppe, Z er
 valgt fra gruppen bestående af

25



hvor R^3 og R^4 er ens eller forskellige og hver især
 30 betegner lavere alkyl,



35

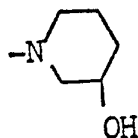
hvor R^5 og R^6 er ens eller forskellige og hver især be-

53

tegner hydrogen, phenyl eller $-OR^7$, hvori R^7 er hydrogen eller lavere alkyl, og

(c)

5



og n betegner et helt tal fra 2 til 7, i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

7. Anvendelse af et hydantoinderivat med den i 10 krav 1 angivne almene formel eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf til fremstilling af et antiarrhythmisk medikament.