



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 166409

(51) Int. Cl.<sup>8</sup> C 07 D 233/32, 403/06, 403/12

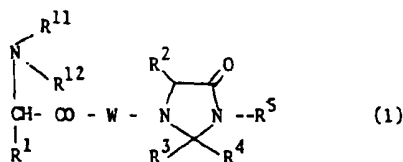
(21) Patentsøknad nr.	<b>862487</b>	(83)	-
(22) Inngivelsesdag	20.06.86	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(24) Løpedag	20.06.86	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(85) Videreføringsdag	-
(71)(73) Søker/Patenthaver	I.S.F. SPA, Via Leonardo da Vinci 1, I-20090 Trezzano sul Naviglio (Milano), IT	(41) Alment tilgjengelig fra	22.12.86
		(44) Utlegningsdag	08.04.91
		(72) Oppfinner	MARIO PINZA, Corsico (Milano), UGO PFEIFFER, Milano, CARLO FARINA, Valsolda (Como), SILVANO BANFI, Paderno Dugnano (Milano), IT

(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo. (30) Prioritet begjært 21.06.85, IT, nr 21236/85.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV  
TERAPEUTISK AKTIVE OKSADIAZOL-FORBINDELSER.**

(57) Sammendrag

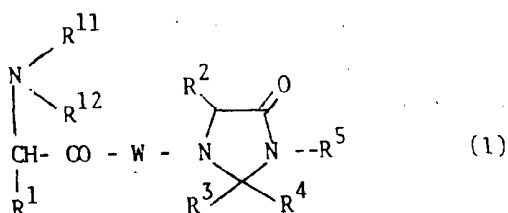
Nye terapeutiske aktive imidazolidinon-derivater med  
formel (1)



i hvilken  $R^1$  er H,  $C_{1-5}$  alkyl eller fenyl;  $W$  er en binding  $-NHCHR^6CO-$  eller  $NHCHR^6CONHCHR^7CC-$ , hvor  $R^6$  og  $R^7$  er H eller  $C_{1-5}$  alkyl,  $R^2$  er H,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl eller en benzyl gruppe eventuelt substituert med  $C_{1-5}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoksy eller hydroksy;  $R^3$  og  $R^4$  er H,  $C_{1-5}$  alkyl eller fenyl, eller  $R^3$  og  $R^4$  kan sammen danne en 1,4-butylen eller 1,5-pentylen gruppe;  $R^5$  er H eller  $-CHR^8CONR^9R^{10}$ , hvor  $R^8, R^9$  er H eller  $C_{1-5}$  alkyl;  $R^{11}$  og  $R^{12}$  er H,  $C_{1-5}$  alkyl eller acyl eller danner sammen med nitrogenatomet en 2-okso-pyrrolidino gruppe eventuelt substituert i 4-stilling med en hydroksy eller  $C_{1-5}$  alkoksy gruppe eller en 5-okso-1-imidazolidin gruppe eventuelt substituert i 2-stilling med en eller to  $C_{1-5}$  alkyl grupper eller en 1,4-butylen eller 1,5-pentylen gruppe, eller eventuelt substituert i 4-stilling med  $C_{1-5}$  alkyl. Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene beskrives.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med struktur (1):



i hvilken  
 hvor

$\text{R}^1$  er H, rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl eller fenyl;

W er en binding,  $-\text{NHCHR}^6\text{CO}-$  eller  $-\text{NHCHR}^6\text{CONHCHR}^7\text{CO}-$ , hvor

$\text{R}^6$  og  $\text{R}^7$  som kan være like eller forskjellige, er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl;

$\text{R}^2$  er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl,

$\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  som kan være like eller forskjellige, er H, rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, eller  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  kan sammen danne en 1,4-butylene- eller 1,5-pentylengruppe;

$\text{R}^5$  er H eller  $-\text{CHR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ , hvor  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  og  $\text{R}^{10}$  som kan være like eller forskjellige, er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl;

$\text{R}^{11}$  og  $\text{R}^{12}$  som kan være like eller forskjellige, er H,

rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl eller  $\text{C}_{1-5}$ -alkanoyl, eller de kan sammen med nitrogenatomet danne en 2-oksopyrrolidingruppe som eventuelt er substituert i 4-stilling med

hydroksy eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkoksy eller 5-okso-1-imidazolidin som eventuelt er substituert i 2-

stilling med en eller to  $\text{C}_{1-5}$ -alkylgrupper eller en 1,4-butylene- eller 1,5-pentylengruppe eller eventuelt

substituert i 4-stilling med  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl,  $\text{R}^{11}$  kan også være benzyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

Fortrinnsvis er  $\text{R}^1$  H, metyl eller isobutyl, særlig H.

Fortrinnsvis er  $\text{R}^2$  H eller metyl.

166409

2

For  $R^{11}$  og  $R^{12}$  er eksempler på acylgrupper  $C_1-5$  alkanoyl (rettkjedet eller forgrenet), særlig formyl, acetyl og propionyl.

5

Fortrinnsvis er  $R^3$  og  $R^4$  begge metyl eller danner sammen en 1,4-butylene eller 1,5-pentylengruppe eller  $R^3$  er isopropyl og  $R^4$  er hydrogen.

10

Fortrinnsvis er  $R^5$  H eller  $CH_2CONH_2$ .

Fortrinnsvis er  $R^8$  H, metyl, isopropyl, 1-metylpropyl eller isobutyl, særlig H.

15

Fortrinnsvis er  $R^9$  H, metyl, isopropyl, 1-metylpropyl eller isobutyl, særlig H.

Foretrukne forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse er:

20

1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon,

1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-4-imidazolidinon,

25

1-(2-aminopropanoyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon,

1-(2-benzylaminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon,

30

3-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid,

2,2-dimetyl-1-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidinon,

2,2-dimetyl-5-oxo-3-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-1-imidazolidinacetamid,

35

2,2-dimetyl-1-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)-acetyl)-4-imidazolidinon,

166409

3

2,2-dimetyl-1-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-  
imidazolidinon,

5 2,2-dimetyl-5-oxo-3-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)1-  
imidazolidinacetamid,

2,2-dimetyl-1-(2-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)-  
acetyl)-4-imidazolidinon,

10 2-(1-metyletyl)-1-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl-4-imidazolidi-  
non,

4-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-1,4-diazaspiro-  
(4,5)-decan-2-one,

15 1-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)acetyl)-2,2-dimetyl-4-  
imidazolidinon,

20 2,2-dimetyl-1-(2-(2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidin-acetami-  
do)acetyl)-4-imidazolidinon,

2,2-dimetyl-1-(2-(2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidin-acetami-  
do)-acetyl)-4-imidazolidinon,

25 1-(2-aminoacetyl)-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon,

1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon,

30 1-(2-2S-amino-4-metylpentanamido)acetyl)-2,2-dimetyl-4-imi-  
dazolidinon,

1-(2-acetamidoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon,

35 3-(2-aminopropionyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidin-acet-  
amid,

3-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidin-acet-  
amid,

166409

4

3-(2-aminoacetyl-2,2,4-trimetyl-5-oxo-1-imidazolidin-acetamid,

5 3-(2-acetamidoacetyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidin-acetamid,

2-isopropyl-1-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)acetyl)-4-imidazolidinon,

10

2,2-dimetyl-1-(2-(2-1-pyrrolidinacetamido)propionyl)-4-imidazolidinon,

15

2,2-dimetyl-1-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidinon,

1-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)acetyl)-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon,

20

2-isopropyl-5-metyl-1-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)-acetyl)-4-imidazolidinon,

2,2-dimetyl-1-(2-(2,2-dimetyl-4-isobutyl-5-oxo-1-imidazolidin)acetyl)-4-imidazolidinon, og

25

1-(2-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)acetyl)-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon,

og deres farmasøytisk akseptable salter.

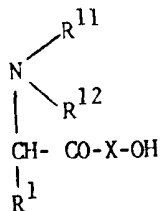
30

Det vil være klart at det vil foreligge kirale sentre hvis  $R^1$  er noe annet enn hydrogen, hvis  $R^3$  og  $R^4$  er forskjellig og hvis en av  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  og  $R^8$  er noe annet enn hydrogen. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle optiske isomere av forbindelsene av struktur (1) i deres oppløste og delvis  
35 oppløste former og i form av de rasemiske blandinger. Når den syntetiske forløper for substituenten kan være en naturlig aminosyre da vil fortrinnsvis denne substituent ha

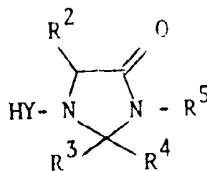
den naturlige (L) konfigurasjon.

Forbindelsene med struktur (1) kan fremstilles slik som angitt i krav 1's karakteriserende del ved de følgende generelle fremgangsmåter:

A) ved å omsette en karboksylsyre med struktur (2) med en imidazolidion forbindelse med struktur (3).



(2)



(3)

I strukturene (2) og (3) er  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  og  $R^{12}$  som definert for struktur (1) og X og Y er hver en binding,  $-NHCHR^6CO-$  eller  $-NHCHR^6CONHCHR^7CO-$  (hvor  $R^6$  og  $R^7$ , hvilke kan være like eller forskjellige, er H eller  $C_{1-5}$  alkyl (rettkjedet eller forgrenet) forutsatt at X og Y kombinert er en binding,  $-NHCHR^6CO-$  eller  $-NHCHR^6CONHCHR^7CO-$ .

Denne omsetning krever aktivering av karboksylgruppen eller anvendelsen av et peptid koblingsreagens. Anvendelsen av en av fremgangsmåtene kan nødvendiggjøre den foreløpige beskyttelsen av foreliggende hydroksygrupper og aminogru-  
per, hvilke ikke er involvert i omsetningen.

Fortrinnsvis utføres denne reaksjonen i et aprotisk løsningsmiddel, for eksempel et klorert hydrokarbon, f.eks. 1,2-dikloretan, eller i et dipolart aprotisk løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid eller hexametylfosforamid.

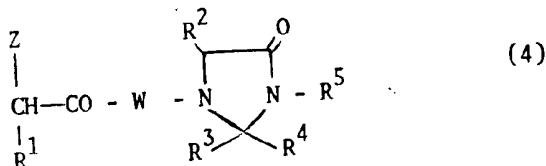
For omsetninger i hvilke Y er en binding i forbindelsene med struktur (3) er aminet et sekundært amin og kan være sterisk hindret, og fortrinnsvis anvendes et peptid kob-

166409

6

lingsreagens eller et syreazid eller blandet anhydrid  
heller enn en aktivert ester.

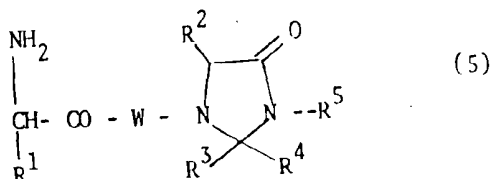
5 B) For de forbindelser med struktur (1) i hvilke  $R^{11}$  og  $R^{12}$   
er hydrogen eller  $C_1$ -5 alkyl, ved å omsette en forbindelse  
med struktur (4), i hvilken W,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som  
definert for struktur (1) og Z er en avgangsgruppe som kan  
substitueres med et amin, med et amin  $HNR^{11}R^{12}$  (i hvilke  $R^{11}$   
10 og  $R^{12}$  er som definert for struktur (1)).



Eksempler på avgangsgrupper som kan substitueres med et  
amin er klor, brom, alkylsulfonyloksy (f.eks. metansul-  
fonyloksy) eller arylsulfonyloksy (f.eks. p-toluen-sulfonyl-  
oksy). Forbindelsene med struktur (4) kan fremstilles ved å  
20 omsette en forbindelse med struktur (3) med en forbindelse  
med en forbindelse med struktur  $ZCHR^1COX$ , i hvilken Z og  $R^1$   
er som beskrevet for struktur (4) og X er en avgangsgruppe,  
for eksempel kloracetylklorid eller bromacetylbromid.

25 C) For de forbindelser med struktur (1) i hvilke  $R^{11}$  og  $R^{12}$   
sammen med nitrogenatomet danner en 2-oxopyrrolidingruppe  
eventuelt substituert med en 4-hydroksygruppe, ved å  
omsette en forbindelse med struktur (5) med 4-klorbutyryl-  
klorid eller en 3,4-epoksybutanoatester. Når 2-oxopyrroli-  
30 dingruppen ikke er substituert, anvendes 4-klorobutyryl-  
klorid og fortrinnsvis utføres omsetningen og den påfølgen-  
de cyclisering i nærvær av en base så som natriumetoksid  
eller en ione bytter harpiks. Når 2-oxopyrrolidin gruppen  
er 4-hydroksysubstituert, anvendes en 3,4-epoksybutanoat  
35 ester og aminogruppen i struktur (5) kan måtte beskyttes.  
Hvis en amin beskyttelsesgruppe, f.eks. en benzylgruppe an-  
vendes, da må den fjernes før den påfølgende termale cycli-  
sering. Egnert beskyttelse- og avbeskyttelsesmetoder vil

være kjent for fagfolk.



10 Mellomproduktene med struktur (3), i hvilke Y er noe annet enn en binding, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med struktur (3) i hvilken Y er en binding med et aminobeskyttet derivat av en aminosyre eller et dipeptid og påfølgende fjerning av amino-beskyttelsesgruppen. Denne fremgangsmåte vil nødvendiggjøre aktivering av karboksylgruppen eller anvendelsen av et peptidkoblingsmiddel. Mellomproduktene med struktur (3), i hvilken HY er  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ , kan også fremstilles ved suksessiv omsetning av en forbindelse med struktur (3) i hvilken Y er en binding med kloracetylklorid eller bromacetylbromid og ammoniakk. Mellomproduktene med struktur (3), i hvilken Y er en binding og  $\text{R}^5$  er  $\text{CHR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ , kan fremstilles ved å omsette karboksylsyrer (beskrevet av Panetta et al. J. Org. Chem., 37, 302, 1972) med tionylklorid og en alkanol påfulgt av behandling med et amin, og ved analoge fremgangsmåter til de beskrevet av Panetta et al. Mellomproduktene med struktur (3), i hvilken Y er en binding og  $\text{R}^5$  er H, kan fremstilles i henhold til litteraturen (se f.eks. : A.C. Davis et al., J. Chem. Soc., 1951,3479; U.Wiering et al., Rec. Trav. Chim. PaysBas, 111, 284, 1971; T. Toda et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 44, 3445, 1971; T. Polonski, Tetrahedron, 41, 611, 1985).

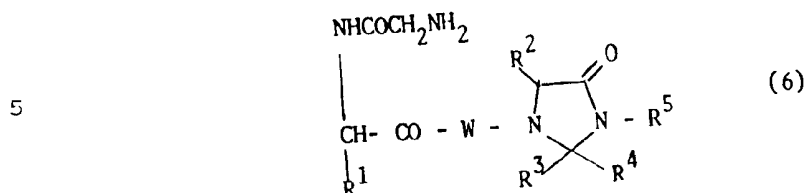
25  
30

D) For forbindelse med struktur 1) i hvilke  $\text{R}^{11}$  og  $\text{R}^{12}$  sammen med nitrogenomet danner en eventuelt substituert 5-oxo-1-imidazolidinogruppe med å omsette en forbindelse med struktur (6):

35

166409

8



10 i hvilke  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  og W er som definert for struktur (1) med et aldehyd eller keton. Når karbonyl forbindelsen er et aldehyd, anvendes ekvimolare mengder eller to molare ekvivalenter av aldehydet. Når karbonylforbindelsen er et keton, anvendes fortrinnsvis et større

15 overskudd av ketonet, sammen med høyere temperaturer og/eller lengre reaksjonstider enn for den tilsvarende omsetning med aldehyd. Egnede aldehyder og ketoner omfatter for eksempel forbindelser med struktur  $\text{R}_2\text{CO}$  i hvilke hver gruppe R er hydrogen eller  $\text{C}_1$ -5 alkyl eller tatt sammen med to grupper R danner en 1,4-butylen eller 1,5-pentylen

20 gruppe.

Egnede fremgangsmåter for aktivering av karboksylgrupper, egnede peptidkoblingsreagenser og beskyttelsesgrupper er velkjente i faget og er beskrevet for eksempel i "Peptide Synthesis" av M. Bodansky, Y. Klausner og M. Ondetti (Wiley

25 1976) og i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene (Wiley, 1981). Eksempel på aktiverte derivater av karboksyl grupper er acyl klorider, acylazider og blandede anhydrider (f.eks. dannet med en alkyl-klorformat eller

30 pivaloylchlorid) og aktiverte estere (f.eks. triklorfenyl, N-hydroksey-succinimido og 1-hydrokseybenzotriazolestere). Eksempler på peptid koblings reagenser er karbodiimider og Woodward's Reagent K (N-etyl-5-fenylisoksazolium-3'-sulfonat). Eksempler på nitrogen-beskyttelsesgrupper er benzyl-

35 oksykarbonyl og t-butylloksycarbonyl.

Når peptidsidekjeden inneholder kirale sentre (det vil si når  $\text{R}^6$  og  $\text{R}^7$  er noe annet enn hydrogen), da vil synteseruten

og reagensene velges for å sikre at kun en liten grad av rasemisering finner sted under reaksjonsbetingelsene.

5 Forbindelsene med struktur (1) har nyttig nootropisk virkning, det vil si de hjelper med å forbedre lærings- og hukommelsesproblemer som henger sammen med aldring og ulike lidelser, som også omfatter Alzheimer's sykdom. For å evaluere den nootropiske aktivitet ble forbindelsene utsatt for farmakologiske forsøk utarbeidet for å kunne bemerke en positiv virkning på kognitive prosesser ødelagt ved en eksperimentell cerebral forstyrrelse. Særlig ble beskyttelse mot amnesi, induisert av et maksimalt elektrokonvulsivt sjokk (ECS), betraktet. Den eksperimentelle fremgangsmåte som ble fulgt er beskrevet av Banfi et al. (J.Pharmacol Methods, 8, 255264, 1982).  
15

Sveitsiske CD albino hann-mus fra Charles River (Calco, Italy) ble anvendt. Musene var 35 dager gamle. Anordningen var hovedsaklig den samme som beskrevet av Essman (Pharm. Res. Commun., 5, 295-302, (1973)). Passering fra en lys boks til (10x10x12 cm) inn i en mørk boks (23x16x12 cm) ble straffet ved uungåelige fotsjokk (0,3 mA, 50 Hz, 5 sek.). For å fjerne den ny innplantede informasjon i hukommelsen ble det gitt en maksimal ECS (30 mA, 150 msek., 50 Hz) til musene ved korneale elektroder direkte etter forsøket. Et nytt forsøk ble utført 24 timer etter ECS. Mus som ikke beveger seg fra den lyse boksen inn i den mørke i 60 sekunder ble betraktet som ikke påvirket av den minkende amnesiske effekt fra ECS. Gruppene med kontrolldyr ble utsatt for imitert ECS for å demonstrere den amnesiske virkning av ECS. Salt- eller forsøksforbindelsene ble injisert i.p. til grupper på minst 20 mus 1 time før adferdsforsøket. Antall dyr som viser retensjon over det totale antall i hver behandlet gruppe sammenlignes med kontrollgruppen ved chi kvadratforsøk.  
20  
25  
30  
35

Forbindelsene undersøkes i doser på 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg og 30 mg/kg. Forskjellen i den prosentvise retensjon

166409

10

mellom kontrollgruppen av salt-behandlede mus utsatt for ECS og de utsatt for imitert ECS viste den amnesiske virkning av ECS. Graden av den beskyttende aktivitet av forbindelsene beregnes ved å sammenligne gruppene behandlet ved 5 forbindelsene pluss ECS og gruppen behandlet med saltoppløsning alene pluss ECS. Bemerkelsesverdig beskyttende virkning ble betraktet for eksempel etter intraperitoneal administrering av 2-(1-metyletyl)-5-oxo-1-imidazolidinacetamid eller 2-(2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamido)acetamid 10 i et doseringsområde på 0,3 til 30 mg/kg.

Den nøyaktige mekanisme for virkningen av forbindelsene kan bestemmes ved høyaffinitet kolin-opptakbestemmelser under 15 anvendelse av sunaptosomale preparater fra kortikalt og hippokampalt rottevev, for eksempel som beskrevet av (F. Pedata et al., Clinical Neuropharmacology, 7, (Suppl. 1), 772-3, (1984).) Aktivitet i dette forsøk indikerer at forbindelsene kan øke kolinergisk neurotransmisjon ved å øke 20 mengden av det pre-synaptisk tilgjengelige kolin, noe som igjen vil føre til en økning av acetylkolinnivåene i hjernen, og slik forbedre yteevnen av hjerner i hvilke kolin og acetylkolinnivåene er unormalt lave.

En alternativ fremgangsmåte for bestemmelse av den selektive 25 virkning av forbindelsene med struktur, (1) er å utprøve deres virkning i rotter mot både den ødeleggende virkning avscopolamin på hukommelsesspor og på reduksjonen av acetylkolinnivåene i hippocampus.

30 Forbindelsene med struktur (1) kan administreres på standardmåte ved behandling av de antydede sykdommer, for eksempel ved oralt, parenteralt, rektalt, transdermalt og via trans-mucosal (for eksempel sub-lingual, eller buccal eller insufflatorisk) administrering.

35 Forbindelsene med struktur (1) som er aktive når administrert oralt eller via sub-lingual eller buccal administrering, kan formuleres som sirup, tabletter, kapsler eller

piller. En sirupformulering vil generelt bestå av en suspensjon eller oppløsning av forbindelsen eller et salt i en flytende bærer, for eksempel etanol, glycerin eller vann med et smaks- eller fargestoff. Når blandingen er i form av en tablett kan enhver farmasøytisk bærer som vanligvis brukes for fremstilling av faste formuleringer anvendes. Eksempler på slike bærere omfatter magnesiumstearat, stivelse, laktose og sukrose. Når blandingen er i form av en kapsel, er enhver vanlig brukt innkapsling egnet, for eksempel anvendelsen av det i tidligere nevnte bærere i et hard gelatin kapselskall. Når blandingen er i form av en myk gelatin-kapsel, kan enhver farmasøytisk bærer som vanligvis anvendes ved fremstillingen av dispersjoner eller suspensjoner anvendes, for eksempel flytende gummier, celluloser, silikater eller oljer og innlemmes i et mykgelatin-kapselskjell.

Typiske parenterale blandinger består av en oppløsning eller suspensjon av forbindelsen med struktur (1) i en steril vandig eller ikke-vandig bærer som eventuelt inneholder en parenteral akseptabel olje, for eksempel polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, lecithin, arachis olje eller sesam olje.

En typisk suppositorieformulering består av en forbindelse med struktur (1) som er aktiv når administrert på denne måte med et bindene og/eller smøremiddel, for eksempel polymerisk glycoer, gelatiner, kokos-smør eller andre lavsmeltende vegetabiliske voks- eller fettstoffer.

Typiske transdermale formuleringer består av en konvensjonell vandig eller ikke-vandig bærer, for eksempel en krem, salve, lotion eller pasta eller kan være i form av et medisinsk plaster eller membran.

Fortrinnsvis er blandingen i en enhetsdoseform, for eksempel som tablett eller kapsel, slik at pasienten kan administrere en enkelt dose til seg selv.

166409

12

Piracetam er en forbindelse som anvendes ved behandlingen av senil demens og beslektede sykdommer. Forbindelsene med struktur (1) kan administrere i lignende oppsetninger som etablert for piracetam med enhver egnet tilpasning i dose-  
5 nivåene eller hyppigheten av dosering på grunn av den større aktivitet og bedre farmakologiske profil av forbindelsene med struktur (1).

Hver doseringsenhet for oral administrering inneholder hensiktsmessig fra 0,5 mg/Kg til 50 mg/Kg, og fortrinnsvis fra  
10 1 mg/Kg til 8 mg/Kg og hver doseringsenhet for parenteral administrering inneholder hensiktsmessig fra 0,1 mg/Kg til 10 mg/Kg av en forbindelse med struktur (1).

Den daglige doseringskur for oral administrering er hensiktsmessig fra 0,5 mg/Kg til 100 mg/Kg mer spesielt fra 1  
15 mg/Kg til 25 mg/Kg av en forbindelse med struktur (1) beregnet som den frie base. Den aktive ingrediens kan administreres fra 1 til 6 dager daglig. Forbindelsene med struktur  
20 (1) kan ko-administreres med andre farmasøytisk aktive forbindelser, for eksempel i kombinasjon, parallelt eller sekvensielt, særlig med andre forbindelser som anvendes ved behandling av eldre pasienter, for eksempel beroligende  
25 midler, diuretiske antihypertensiver, vasodilatorer og inotropiske midler.

Oppfinnelsen belyses ved følgende eksempler.

Eksempel 1

A. 1) Til en iskald, rørt oppløsning av 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (7 g) og kaliumkarbonat (12,8 g) i vann (80 ml) ble bromoacetylbromid (5,4 ml) tilsatt dråpevis. Reak-  
5 sjonsblandingen ble rørt ved samme temperatur i en time og deretter ved romtemperatur 2 timer. Den beholdte suspensjon ble ekstrahert tre ganger med etylacetat og den organiske fase ble vasket med 3% i saltsyre, tørket og fordampet  
10 under redusert trykk for å gi en rest som ble krystallisert fra aksilen for å gi 1-(2-bromoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon som et hvitt krystallint pulver, s.m.p. 137-138°C.

Under anvendelse av kloracetylchlorid i en tilsvarende  
15 fremgangsmåte dannes 1-(2-kloracetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon som et hvitt pulver, s.m.p. 151-153°C (dietyl eter).

2) En oppløsning av 1-(2-bromoacetyl)-2,2-dimetyl-4-  
20 imidazolidinon (2 g) i 33% i amoniakkoppløsning (80 ml) ble rørt ved romtemperatur over natten. Etter fordamping under redusert trykk ble resten oppløst to ganger i tørr etanol og fordampet igjen for å gi 1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-  
25 imidazolidinon-hydrobromid som et hvitt utflytende pulver (Rf 0,33, n-butanol/vann/eddidsyre 6:2:2). Den sistnevnte forbindelse kan også fremstilles under anvendelse av kloracetylderivater i en lignende fremgangsmåte.

B. 1) 1-(2-(benzyloksykarbonylamino)acetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon  
30

Til en iskald oppløsning av N-(benzyloksykarbonyl)glycin (9 g) og 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (5 g) i tetrahydrofuran (THF) (150 ml) ble en oppløsning av dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (9 g) i THF (50 ml) tilsatt dråpevis. Etter røring i 3  
35 timer ved 20°C ble utfellingen filtrert fra, og filtratet ble fordampet til tørrhet og resten ble krystallisert fra 2-propanol for å gi 12 g av tittelforbindelsen s.m.p. 135-

166409

14

136°C.

2) 1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

5 Inn i en oppløsning av den foregående forbindelse (12 g) i  
metanol (300 ml) som inneholdt 5% palladium på kull (2,4 g),  
ble hydrogen boblet gjennom ved 20°C og atmosfærisk trykk i  
1,5 timer. Fjerning av katalysatoren og fordamping av  
løsningsmidler ga en rest som ble malt med etylacetat for å  
10 gi 5,3 g av tittelforbindelsen, s.m.p. 145-148°C.

Eksempel 2

1) 1-(2-(benzyloksykarbonylamino)acetyl)-2-isopropyl-4-  
15 imidazolidinon

Inni en iskald oppløsning av N-(benzyloksykarbonyl) glycin  
(26 g) og 2-isopropyl-4-imidazolidinon (16 g) i THF (260  
ml), ble en oppløsning av DCC (25,4 g) i THF (100 ml) til-  
20 satt dråpevis. Etter røring i 2 timer ved 20°C ble ut-  
fellingen filtrert fra, og filtratet ble fordampet til  
tørighet. Krystalliseringen av resten fra 2-propanol gav  
33,5 g av tittelforbindelsen, s.m.p. 137-139°.

25 2) 1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-4-imidazolidinon

Inni en oppløsning av den foregående forbindelsen (33 g) i  
metanol (500 ml) som inneholdt 5% palladium på kull (6 g)  
ble hydrogen boblet gjennom ved 20°C og atmosfærisk trykk i  
30 2 timer. Fjerning av katalysatoren og fordamping av løs-  
ningsmidler ga en rest som ble krystallisert fra 2-propanol  
for å gi 15 g av tittelforbindelsen, smp. 141-143°C.

Eksempel 31) 1-(2-(benzyloksykarbonylamino)propanoyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

5

Til en rørt, iskald oppløsning av N-(benzyloksykarbonyl) alanin (6,7 g) og 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (3,42 g) i 100 ml av THF ble en oppløsning av DCC (6,2 g) i 50 ml THF tilsatt dråpevis gjennom 15 minutter. Suspensjonen ble rørt ved 0°C i 2 timer og ved romtemperatur for ytterligere 2 timer. Det uoppløselige materialet ble filtrert fra. Løsningen ble fordampet under redusert trykk. Krystalliseringen av resten fra isopropanol ga tittelproduktet som en hvitt pulver, smp 170-171°C.

15

2) 1-(2-aminopropanoyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

En etanolisk oppløsning av 1-(2-(benzyloksykarbonylamino)propanol)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (4,9 g) som inneholder 1 g av 5% palladium på kull ble rørt ved romtemperatur mens hydrogen ble boblet inni oppløsningen i 1 time. Fjerning av katalysatoren, fordamping av løsningsmiddelet og maling av resten med etylacetat gav tittel forbindelsen som et hvitt pulver, smp. 156°C (spaltning).

25

Eksempel 41-(2-benzylaminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

30

En oppløsning av 1-(2-bromacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (1,9 g) i 8,8 ml benzylamin ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Overskuddet av benzylamin ble fjernet under redusert trykk (ca. 5 mmHg) ved 80°C. Resten ble tatt opp med etylacetat og utfellingen ble filtrert fra. Filtratet ble fordampet og resten ble kromatografert på en silicagelkolonne ved å eluere med diklormetan/metanol 7:3. De valgte fraksjonene ble samlet og fordampet. Malingen av resten med

35

166409

16

eter ga 1 g av tittelforbindelsen som et hvitt pulver,  
s.m.p. 131-132°C.

Eksempel 5

5

A) 1) Til en iskald oppløsning av tionylklorid (5 ml) i tørr etanol (50 ml) ble en oppløsning av natrium 2,2-dimetyl-5oxo-1-imidazolidinacetat (4 g) i tørr etanol (50 ml) tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time og deretter ved romtemperatur over natten. Etter fordamping under redusert trykk ble resten tatt opp med en mettet oppløsning av natrium hydrogen karbonat og ekstrahert med 3x100 ml diklormetan. Det organiske lag ble tørket og fordampet for å gi etyl-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetat (2,57 g) som en fargeløs olje (Rf. 0,49, metanol/acetan 1:1; silica gel plater). Oksalatsalt smp. 109-113°C (etanol/dietyl eter).

10

15

2) En iskald oppløsning av etyl 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetat (2 g) i metanol (150 ml) ble mettet med en ammoniakk-gass. Oppløsningen ble rørt ved romtemperatur i 36 timer. Etter fordamping ble resten kromatografert på en silicagelkolonne, eluert med diklormetan/metanol 6:4. De valgte fraksjoner ble samlet, fordampet og resten ble krystallisert fra etanol for å gi 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (1 g) som et hvitt pulver, smp. 144-146°C.

20

25

B) 1) Til en oppløsning av glycyglycinamidacetat (10 g) i metanol (250 ml) og aceton (125 ml) ble Amberlite IRA-68 harpiks (20 g) tilsatt. Amberlite er et registrert varemerke og IRA-68 er en svak basisk harpiks. Suspensjonen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og deretter ble resten filtrert fra og oppløsningen ble fordampet under redusert trykk. Resten ble suspendert i tilbakestrømmende aceton (250 ml) og metanol ble tilsatt for å oppnå en klar oppløsning som var under tilbakeløp i 2 timer. Fordamping og maling av resten med aceton gav 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazoli-

30

35

dinacetamid (6,85 g).

2) En iskald oppløsning av 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (1 g) i 20 ml mettet oppløsning av natrium hydrogenkarbonat ble tilsatt med ytterligere 2 g natrium hydrogenkarbonat og behandlet dråpevis med kloracetylklorid (3 ml). Etter 30 minutter med røring ble utfellingen samlet og krystallisert fra metanol for å gi 3-(2-kloracetyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (0,53 g) som et hvitt pulver, smp. 214-216°C.

10

3) En suspensjon av 3-(2-kloracetyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (0,48 g) i 33% ammoniakkoppløsning (6 ml) ble rørt ved romtemperatur i 90 minutter. En klar oppløsning som ble oppnådd, ble fortynnet med tørr etanol (80 ml) og fordampet under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra vann/acetone for å gi 3-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid hydroklorid som et hvitt pulver, smp. 292°C (spaltning).

20

#### Eksempel 6

#### 2,2-dimetyl-1-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidinon

En iskald oppløsning av 2-oxo-1-pyrrolidineddiksyre (2,2 g) og trietylamin (2,15 ml) i dimetylformamid (10 ml) ble behandlet dråpevis mens røring med butylklorformat (1,95 ml). Etter røring ved 0°C i 30 minutter ble 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (1,75 g) straks tilsatt og røringen fortsatte ved romtemperatur over natten. Etter fordamping under redusert trykk ble resten kromatografert på en silicagelkolonne, eluert med diklormetan/metanol 1:1. De valgte fraksjonene ble samlet og fordampet for å gi en olje som ble vasket to ganger med etylacetat. Resten ble krystallisert fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp. 214-217°C (spaltning).

35

166409

18

Eksempel 7

2,2-dimetyl-5-oxo-3-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-1-imidazolidinacetamid

5

En iskald oppløsning av 2-oxo-1-pyrrolidineddiksyre (1,45 g) og trietylmain (1,45 ml) og dimetylformamid (7 ml) ble behandlet dråpevis mens røring med butylklorformat (1,3 ml). Etter røring ved 0°C i 45 minutter ble 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (1,75 g) straks tilsatt og røringen ble forlenget ved romtemperatur over natten. Etter fordampingen under redusert trykk ble resten kromatografert på en silica-gelkolonne, eluert med diklormetan/metanol 1:1. De valgte fraksjoner ble samlet og fordampet og resten ble tatt opp med etylacetat og det resulterende faste stoff ble krystallisert fra etanol for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp. 225-227°C, (spaltning).

20

Eksempel 82,2-dimetyl-1-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)-acetyl)-4-imidazolidinon

5

En iskald oppløsning av 2-oxo-1-pyrrolidineddiksyre (1,03 g) og trietylamin (1,01 ml) i diklormetan (20 ml) ble behandlet dråpvis med butylklorformat (0,92 ml). Etter røring ved 0°C i 30 minutter ble en suspensjon på 1-(2-aminoacetyl)-  
10 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon hydrobromid (1,82 g) og trietylamin (1,01 ml) i diklorometan (20 ml) tilsatt, og temperaturen steg gradvis til romtemperatur. Etter røring ved romtemperatur i 1 dag ble suspensjonen fordampet under redusert trykk. Resten ble kromatografert på en silicagel-  
15 kolonne, eluert med metanol/diklormetan 1:1. De valgte fraksjoner ble samlet og fordampet og resten ble vasket med etylacetat og krystallisert fra etanol for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 229-231°C.

20

Eksempel 91) Isobutyl 4-((N-benzyl)-(N-(2,2-dimetyl-4-oxo-1-imidazolidin)karbonylmetyl)amino)-3-hydroksybutanoat

25

1-(2-benzylaminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (950 mg) ble oppløst i en stor mengde av isobutyl-3,4-epoksybutanoat (2,3 ml) ved varming under røring ved 80°C i 3 timer. Blandingen ble deretter kromatografert på en silica-  
gelkolonne ved eluering med diklormetan/metanol 9:1 for å  
30 oppnå 3 g av en råolje. Oljen ble vasket tre ganger med lys petroleum og tørket under vakum for å gi 1,5 g av tittleforbindelsen som en fargeløs olje (Rf. 0,48, diklormetan/metanol 9:1, silica gel plater). Masse spektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 404 (M -CH)<sup>+</sup> 279.

35

166409

20

2) Isobutyl 4-(N-((2,2-dimetyl-4-oxo-1-imidazolidin)-karbonylmetyl)amino)-3-hydroksybutanoat

5 En etanoloppløsning av isobutyl 4-((N-benzyl)-(N-(2,2-dimetyl-4-oxo-1-imidazolidin)karbonylmetyl)-amino)-3-hydroksybutanoat (1,3 g) inneholdende 200 mg av 5% palladium på kull ble rørt ved romtemperatur under 30 p.s.i. ( $207 \times 10^3$  Pa) av hydrogen i 1 time. Fjerning av katalysatoren og fordampingen av løsningsmiddelet gav 1 g av tittelforbindelsen som  
10 en olje (Rf. 0,44, diklormetan/metanol 8:2; silica gel plater). Masse spektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA),  $m/z = 188$  ( $M^+ - C_6H_9N_2O_4$ ), 114.

15 3) 2,2-dimetyl-1-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidinon

En oppløsning av isobutyl 4-(N-((2,2-dimetyl-4-oxo-1-imidazolidin)karbonylmetyl)amino)-3-hydroksybutanoat (1 g) i n-amyl alkohol (10 ml) ble tilbaketrukket under nitrogen i 8  
20 timer. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og utfellingen ble samlet og krystallisert fra isopropanol for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp.  $253^\circ\text{C}$  (spaltning).

25

Eksempel 10

2,2-dimetyl-5-oxo-3-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)1-imidazolidinacetamid

30

Til en rørt oppløsning av 4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidin-eddiksyre (3,18 g) og 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (3,5 g) i 100 ml av dimetylformamid ved romtemperatur ble 4,13 g DCC straks tilsatt. Etter 5 timer ble løsningen  
35 fordampet under vakuum, og resten ble suspendert i 50 ml rørt vann. Etter 10 minutter ble faststoffet filtrert fra og vannet fordampet under redusert trykk. Resten ble malt med isopropanol og samlet for å gi tittelforbindelsen som et

hvitt pulver smp. 248-250°C (spalting).

Eksempel 11

5

2,2-dimetyl-1-(2-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamido)-  
acetyl)-4-imidazolidinon

10

Inni en iskald oppløsning av 4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidin-  
eddiksyre (0,95 g) og 1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imi-  
dazolidinon (1 g) i dimetylsufoksid (30 ml) ble en oppløs-  
ning av Dcc (1,22 g) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatt  
dråpevis. Oppløsningen ble rørt ved romtemperatur over natt-  
en og deretter varmet ved 50° i 4 timer. Etter avkjøling  
ble oppløsningen fortynnet med vann og den resulterende ut-  
felling ble filtrert fra. Filtratet ble fordampet til tørr-  
het under vakuum. Resten ble oppløst i vann og eluert på en  
kolonne av Amberlite IR 68 (10 ml), filtrert og fordampet  
under vakuum. Resten ble malt med isopropanol for å gi 0,4 g  
av tittelforbindelsen, smp. 227-229°C.

20

Eksempel 12

25

2-(1-metyletyl)-1-(2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidi-  
non

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 10 utgår fra 2-oxo-1-  
pyrrolidineddiksyre og 2-(1-metyletyl)-4-imidazolidinon for  
å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver, s.m.p. 188-  
191°C (2-propanol).

30

Eksempel 13

35

4-(4-hydroksy-2-oxo-1-pyrrolidinacetyl)-1,4-diazaspiro-  
(4,5)-decan-2-one

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 10 utgår fra 4-hyd-  
roksy-2-oxo-1-pyrrolidineddiksyre og 1,4-diazaspiro-(4,5)-

166409

22

decan-2-one for å gi tittleforbindelsen som et hvitt pulver, s.m.p. 285-286°C (vann).

Eksempel 14

5

1-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)acetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

10

Inni en iskald suspensjon av N-(benzyloksykarbonyl)-glycyl-glycin (6,6 g) og 1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (4 g) i tetrahydrofuran (150 ml) og dimetylsulfoksid (50 ml) ble en oppløsning av DCC (5,3 g) acetonitril (50 ml) tilsatt dråpvis. Etter røring i 2 dager ved 20°C ble de flyktige oppløsninger fordampet under vakuum. Resten ble fortynnet med vann, utfellingen ble filtrert fra, og filtratet ble konsentrert til lite volum under vakuum. Resten ble fortynnet med saltlake og ekstrahert med n-pentanol. Den organiske løsning ble fordampet til tørrhet og resten ble oppløst i metanol (300 ml).

20

5% palladium på kull (2 g) ble tilsatt oppløsningen og hydrogen ble boblet gjennom i 2 timer ved 20°C og ved atmosfærisk trykk. Fjerning av katalysatoren og fordamping av løsningen gav en rest, som etter krystalliseringen fra 2-propanol gav 2,5 g av tittelforbindelsen, smp. 164-166°C.

25

Eksempel 15

30

2,2-dimetyl-1-(2-(2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamido)acetyl)-4-imidazolidinon

35

En oppløsning av 1-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)-acetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (0,5 g) og isobutyraldehyd (0,18 ml) i metanol (5 ml) ble omsatt under tilbakesløp i 0,5 timer.

Fordamping av løsningen gav tittelforbindelsen som en faststoffvoks, Rf 0,33 (diklormetan/metanol 8:2, silicagel-

plater). Oksalatsalt (fra 2-propanol) : smp. 95°C (sintrer)  
112°C (spaltning).

#### Eksempel 16

5

#### 2,2-dimetyl-1-(2-(2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacet- amido)acetyl)-4-imidazolindinon

En oppløsning av 1-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)-2,2-  
10 dimetyl-4-imidazolidinon (0,5 g) i metanol (2 ml) og aceton  
(7 ml) ble tilbakestrømmet i 3 timer. Fordampingen av lø-  
sningsmidlet og maling med diisopropyleter gav 0,3 g av  
tittelforbindelsen som en faststoffvoks, Rf=0,23 (diklor-  
metan/metanol 8:2, silicagelplater). Perkloratsalt, smp.  
15 95°C (spaltning).

#### Eksempel 17

#### 1-(2-aminoacetyl)-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon

20

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 2 ble benyttet, som  
utgår fra N-benzylloksykarbonylglycin og 2,2,5-trimetyl-4-  
imidazolidinon (smp. 74-75°C; oppnådd fra DL-alaninamid og  
aceton), for å gi 1-(2-benzylloksykarbonylaminoacetyl)-2,2,5-  
25 trimetyl -4-imizolidinon, smp. 170-171°C og deretter  
tittelforbindelsen, smp. 161-163°C (spaltning). Masse-  
spektrum (C.I. i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, 70 eV, 1,5 mA), m/z = 186 (MH<sup>+</sup>).

#### Eksempel 18

30

#### 1) 2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon

2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon ble oppnådd fra DL-  
alaninamid og isobutyraldehyd, smp. 67-69°C. Rf=0,35  
35 (diklormetan-metanol 9:1, silicagelplater). Massespektrum  
(E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 99 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

166409

24

2) 1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 2 utgår fra N-benzyloksykarbonylglycin og 2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon for å gi 1-(2-benzyloksykarbonylamino-acetyl)-2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon som en diasterisomerisk blanding Rf = 0,52 og 0,57 (diklormetan/metanol 9:1, silicagel plater) og deretter den oljete tittelforbindelse som en diasterisomerisk blanding, Rf = 0,24 og 0,27 (diklormetan/metanol 7:3, silica gel plater). Massespektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 156 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

Eksempel 19

15 1-(2-(2S-amino-4-metylpentanamido)acetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 2 utgår fra (L)-N-benzyloksykarbonylleucin og 2,2-dimetyl-1-(2-aminoacetyl)4-imidazolidinon for å gi 1-(2-(2S-benzyloksykarbonylamino-4-metylpentanamido)acetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon, smp. 76-80°C, (alfa)<sub>D</sub> = -22,4° (c=1, MeOH), og deretter tittelforbindelsen, smp. 143-145°C; (alfa)<sub>D</sub> = +33,0° (c=1; 0,1N HCl). Massespektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 284 (M<sup>+</sup>), 269 (M<sup>+</sup>-15).

Eksempel 20

30 1-(2-acetamidoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon

En suspensjon av 1-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon (5g) i saltsyre (20 ml) ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Fordamping under vakuum og krystallisering av resten fra 2-propanol gav 4,63 g av tittelforbindelsen, smp. 214-215°C.

Eksempel 213-(2-aminopropionyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidin-acetamid

5

Til en rørt, iskald oppløsning av N-(benzyloksykarbonyl) alanin (6,7 g) og 2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid (5,2 g) i 100 ml dimetylformamid (DMF) ble en oppløsning av dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (6,2 g) i 50 ml DMF tilsatt dråpevis i løpet av 15 min. Suspensjonen ble rørt ved 0°C i 2 timer og ved romtemperatur i ytterligere 2 timer. Det uoppløselige materialet ble filtrert fra, løsningen ble fordampet under redusert trykk for å gi rå 3-(2-(benzyloksykarbonylamino)propionyl)-2,2-dimetyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid s.m.p. 206-210°C. Inni en oppløsning av denne forbindelsen (3 g) i metanol (100 ml) inneholdene 5% palladium på kull (0,6 g) ble hydrogen boblet ved 20°C i 1,5 time. Fjerning av katalysatoren og fordamping av løsningen gav en rest som ble malt med etanol for å gi tittelforbindelsen, smp. 196-197°C.

20

Eksempel 223-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid

25

1) Til en iskald oppløsning av tionylklorid (2 ml) i tørr etanol (50 ml) ble natrium-2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetat (2,1 g) tilsatt. Suspensjonen ble rørt ved 0°C i 1 time og røring fortsatte ved romtemperatur i 2 timer. Løsningen ble fordampet under redusert trykk og resten ble behandlet med etylacetat. Det uoppløselige materialet ble filtrert fra og løsningen fordampet. Resten ble oppløst i en mettet løsning av natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert tre ganger med diklormetan (50 ml). Det organiske lag ble tørket og fordampet for å gi etyl-2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetat (0,9 g) som en blek, gul olje (Rf. 0,6 etyl acetat /diklormetan 6:4, silicagelplater). Hydrokloridsalt, smp. 148-149°C (metanol/etylacetat).

35

166409

26

2) En iskald oppløsning av etyl-2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetat (3,8 g) i metanol (100 ml) ble mettet med ammoniakkgass. Oppløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten og løsningen ble fjernet under redusert trykk for å gi 2-isopropyl-5-oxo-1-imidazolidinacetamid som en viskøs olje (Rf 0,33; etyl acetat/metanol 6:4, silca gel plater). Sulfatmonohydrat salt, smp. 64°C, størknet igjen og den endelig oppløsning ved 114-118°C.

10

3) Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 (metode B) utgående fra 2-isopropyl-5-okso-1-imidazolidonacetamid ga 3-(2-kloracetyl)-2-isopropyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid, smp. 205-211°C. Massespektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 199 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

15

#### Eksempel 23

2-(2-aminoacetyl)-2,2,4-trimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid

20

1) En oppløsning av alanylglycinamid (8 g) i aceton (100 ml) ble rørt ved romtemperatur i 24 timer og deretter under tilbaketilbake i 1 time. Faststoffresten ble filtrert fra og løsningen ble fordampet. Resten (10 g) ble behandlet ved 0°C med en mettet oppløsning av eplesyre (30 ml) for å gi 2,2,4-trimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamidmaleat som et hvitt faststoff, smp. 145-148° (spaltning).

25

2) Den samme fremgangsmåte som i eksempel 2 utgående fra 2,2,4-trimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid og N-benzyl-oksokarbonylglycin gav 3-(2-benzyl-oksokarbonylaminoacetyl)-2,2,4-trimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid som en olje og deretter tittelforbindelsen, smp. 118°C. Massespektrum (E.I., 70m eV, 1,5 mA, m/z = 212 ( $M^+ - CH_4N$ ), 184 ( $M^+ - C_2H_4NO$ )).

35

Eksempel 243-(2-acetamidoacetyl)-2,3-dimetyl-5-okso-1-imidazolidin-  
acetamid

5

En oppløsning av 2-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid (2 g) i saltsyre (10 ml) ble rørt ved 80°C i 5 minutter. Etter avkjøling ble utfellingen samlet og vasket med aceton for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp. 222°C (spalting).

10

Eksempel 252-isopropyl-1-(2-(2-okso-1-pyrrolidinacetamido(acetyl)-4-  
imidazolidinon

15

En blanding av etyl-2-okso-1-pyrrolidinacetat (7g) og 1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-4-imidazolidinon (4g) ble varmet ved 110°C i 8 timer. Etter avkjøling ble den oljeaktige rest kromatografert på en silikagel-kolonne (eluent diklor-metan/metanol 9:1). De valgte fraksjoner ble samlet, fordampet under vakuum og resten ble findelt med diisopropyl-eter for å gi 2,6 g av tittelforbindelsen, smp. 104-106°C. Massespektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 310 (M<sup>+</sup>), 267 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

20

25

Eksempel 262,2-dimetyl-1-(2-(2-okso-1-pyrrolidinacetamido)-propionyl)-  
4-imidazolidinon

30

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 25, utgående fra etyl-2-okso-1-pyrrolidinacetat og 1-(D,L-alanyl)-2,2-dimetyl-4-imidazolidinon ga tittelforbindelsen, smp. 198-200°C (2-propanol).

35

166409

28

Eksempel 27

2,2-dimetyl-1-(4-hydroksey-2-okso-1-pyrrolidinacetyl)-4-imidazolidinon

5

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 10, utgående fra 4-hydroksey-2-okso-1-pyrrolidineddiksyre og 2,2-dimetyl-4-imidazolidinon ga tittelforbindelsen, smp. 250°C (spaltning).

10

Eksempel 28

1-[2-(-okso-1-pyrrolidinacetamido)acetyl]-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon

15

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 11, utgående fra 2-okso-1-pyrrolidineddiksyre og 1-(2-aminoacetyl)-2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon gav tittelforbindelsen, smp. 213-215°C (dekom.)

20

Eksempel 29

2-isopropyl-5-metyl-1-(2-okso-1-pyrrolidinacetamido)-acetyl)-4-imidazolidinon

25

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 11, utgående fra 2-okso-1-pyrrolidineddiksyre og 1-(2-aminoacetyl)-2-isopropyl-5-metyl-4-imidazolidinon gav tittelforbindelsen som en diastereomerisk blanding, smp. 188-194°C. Massespektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA, m/z = 324 (M<sup>+</sup>), 281 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)).

30

Eksempel 30

2,2-dimetyl-1-(2-(2,2-dimetyl-4-isobutyl-5-okso-imidazolidin)acetyl)-4-imidazolidinon

35

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 16, utgående fra 1-(2-(2S-amino-4-metylpentanamino)acetyl)-2,2-dimetyl-4-

166409

29

imidazolidion for å gi tittelforbindelsen som et skum-  
lignende fast stoff som ikke har noe endelig smeltepunkt og  
oppløsning ved 124°C. RF= 0,23 (diklormetan-metanol 9:1,  
kiselgelplater).  $(\alpha)_D = -14,1^\circ$  (c=1, MeOH;  $(\alpha)_D =$   
5  $-19,0^\circ$  (C=1, 0,1 N HCl). Massespektrum (E.I. 70 eV, 1,5 mA),  
m/z = 324 ( $M^+ - 15$ ).

Eksempel 31

10 1-(2-(4-hydroksy-2-okso-1-pyrrolidinacetamido)acetyl)-2,2,5-  
trimetyl-4-imidazolidinon

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 11, utgående fra 4-  
hydroksy-2-okso-1-pyrrolidineddiksyre og 1-(2-aminoacetyl)-  
15 2,2,5-trimetyl-4-imidazolidinon for å gi tittelforbindelsen  
som en diastereomerisk blanding, smp. 218-220°C. Masse-  
spektrum (E.I., 70 eV, 1,5 mA), m/z = 269 ( $M^+ - C_3H_7N$ ).

20

25

30

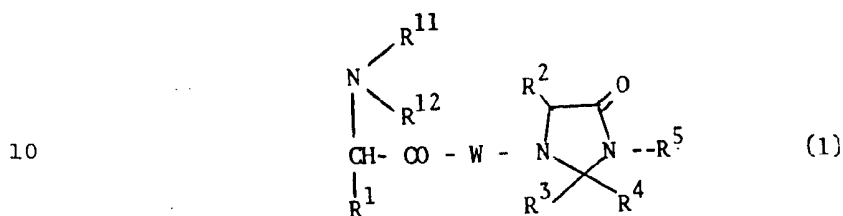
35

166409

30

## P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel (1)



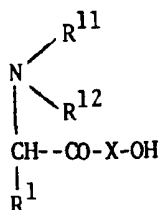
hvor

- 15  $\text{R}^1$  er H, rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl eller fenyl;  
 W er en binding,  $-\text{NHCHR}^6\text{CO}-$  eller  $-\text{NHCHR}^6\text{CONHCHR}^7\text{CO}-$ , hvor  $\text{R}^6$  og  $\text{R}^7$  som kan være like eller forskjellige, er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl;  
 $\text{R}^2$  er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl,  
 $\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  som kan være like eller forskjellige, er H, rett  
 20 eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, eller  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  kan sammen danne en 1,4-butylen- eller 1,5-pentylengruppe;  
 $\text{R}^5$  er H eller  $-\text{CHR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ , hvor  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  og  $\text{R}^{10}$  som kan være like eller forskjellige, er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl;  
 25  $\text{R}^{11}$  og  $\text{R}^{12}$  som kan være like eller forskjellige, er H, rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl eller  $\text{C}_{1-5}$ -alkanoyl, eller de kan sammen med nitrogenatomet danne en 2-oksopyrrolidingruppe som eventuelt er substituert i 4-stilling med hydroksy eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkoksy eller 5-okso-1-imidazolidin som eventuelt er substituert i 2-stilling med en eller to  $\text{C}_{1-5}$ -alkylgrupper eller en 1,4-butylen- eller 1,5-pentylengruppe eller eventuelt substituert i 4-stilling med  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl,  $\text{R}^{11}$  kan også være benzyl;

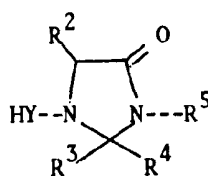
35

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

A) omsetter en karboksylsyre med formel (2) med en imidazol-  
idinonforbindelse med formel (3)



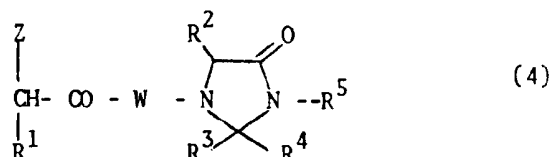
(2)



(3)

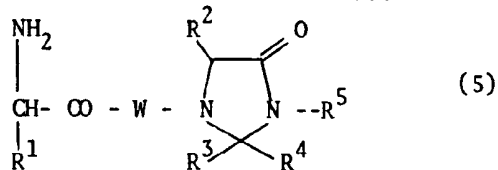
hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{11}$  og  $\text{R}^{12}$  er som definert for  
formel (1), og X og Y hver er en binding,  $-\text{NHCHR}^6\text{CO}-$  eller  
 $-\text{NHCHR}^6\text{CONHCHR}^7\text{CO}-$  (hvor  $\text{R}^6$  og  $\text{R}^7$  som kan være like eller  
forskjellige, er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl)  
med det forbehold at X og Y kombinert er en binding,  $-\text{NHCHR}^6\text{CO}-$   
eller  $-\text{NHCHR}^6\text{CONHCHR}^7\text{CO}-$ .

B) for fremstilling av forbindelser med formel (1) hvor  $\text{R}^{11}$   
og  $\text{R}^{12}$  er H eller  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, omsetter en forbindelse med  
formel (4)



hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  og  $\text{R}^5$  er som angitt ovenfor, og Z er en  
avgangsgruppe, med et amin  $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$  hvor  $\text{R}^{11}$  og  $\text{R}^{12}$  er som  
definert ovenfor;

C) for fremstilling av forbindelser med formel (1) hvor  $\text{R}^{11}$   
og  $\text{R}^{12}$  sammen med nitrogenet utgjør en 2-oksopyrrolidin-  
gruppe som eventuelt er substituert med en 4-hydroksygruppe,  
omsetter en forbindelse med formel (5)

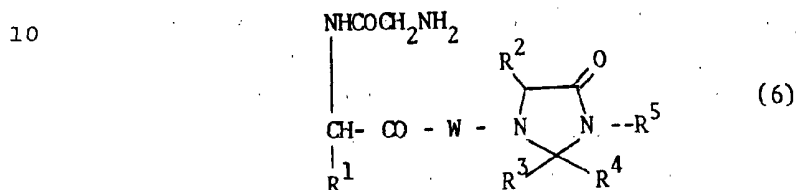


166409

32.

hvor R<sup>1</sup> til R<sup>5</sup> er som angitt ovenfor,  
med 4-klorbutyrylchlorid eller en 3,4-epoksybutanoatester og  
påfølgende cyclisering;

- 5 D) for fremstilling av forbindelser med formel 1 hvor R<sup>11</sup> og  
R<sup>12</sup> sammen med nitrogenatomet danner en eventuelt sub-  
stituert 5-okso-1-imidazolidingruppe, omsetter en forbin-  
delse med formel (6)



15

hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> og W er som definert ovenfor, med et  
aldehyd eller keton;

og eventuelt danne et farmasøytisk akseptabelt salt.

20

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av  
forbindelsene

3-(2-aminoacetyl)-2,2-dimetyl-5-okso-1-imidazolidinacetamid  
eller

25

2,2-dimetyl-1-(2-(2-okso-1-pyrrolidinacetamido)-acetyl)-4-  
imidazolidinon,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende  
substituerte utgangsmaterialer.

30

35