

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 920118 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 920118

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D405/06  
C07D405/14  
C07D233:20  
C07D307:78

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.07.1990

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.01.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.01.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 12.07.1990 PCT/DK1990/000184  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
12.07.1989 DK 3444/89

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Novo Nordisk A/S**, Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Borrevang, Poul**, Danmark, TANSKA, (DK)

**2 • Andersen, Henrik Sune**, Koebenhavn, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab**, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Substituoitua 2-imidatsoliiniä ja valmistus ja niiden käyttö**

**Substituerade 2-imidazoliner samt framställning och användning av dem**

Substituoidut 2-imidatsoliinit ja valmistus ja niiden käyttö - Substituerade 2-imidazoliner samt framställning och användning av dem

- 5 Tämä keksintö koskee uusia substituoituja 2-imidatsoliineja, joilla on nisäkkäissä verensokeriin alentava vaikutus, niiden valmistusta, farmaseuttisia koostumuksia, joissa on niitä ja niiden käyttöä.
- 10 Sokeritauti on laajalle levinnyt sairaus ja diagnoosi perustuu kohonneisiin verensokerin tasoihin.
- Sairaudella on ainakin kahta alatyyppeä: tyyppi 1 tai insuliinista riippuvainen sokeritauti ja tyyppi 2, ei insuliinista riippuvainen sokeritauti. Sokeritaudin lukumäärä lisääntyy maailmanlaajuisesti tasaisesti, etenkin ryhmässä, jossa on tyyppi 2 sokeritautia, missä 10 %:iin asti vanhemmasta sukupolvesta (>65 vuotiaat) läntisellä pallonpuoliskolla kärsii tyyppi 2 sokeritaudista.
- 15
- 20 Kahden alaluokan erottaminen perustuu patofysiologisiin ja kliinisiin löydöksiin. Tyyppi 1 sokeritaudissa valikoiva autoimmuunireaktio tuhoaa insuliinia tuottavat  $\beta$ -solut haimassa. Kliiniset tulokset johtuvat ehdottomasta insuliinihäiriöstä ja nämä potilaat kuolevat sairauden seurauksena ellei heitä hoideta säännöllisesti.
- 25
- Tyyppi 2 sokeritaudin perimmäisiä patofysiologisia mekanismeja ei olla täysin selvitetty. Erilaiset kudokset ovat vähemmän sensitiivisiä insuliinille (insuliiniresistenssi).  $\beta$ -solutoiminta säilytetään osittain ja tyyppi 2 sokeritautipotilaat erittävät tarpeeksi insuliinia, jotta he suojautuvat sokeritautikooman kehittymiseltä - mahdollisesti johtaa kuolemaan.
- 30
- 35 Insuliini erityskuvio muuttuu kuitenkin aterioiden yhteydessä, koska lisääntyminen on liian hidasta ja pitkittynyt-

tä ja ei kykene normalisoimaan verensokerin profiilia. Vakavimmissa tapauksissa  $\beta$ -solutoiminta vähenee myös paastovaiheessa ja paaston verensokeri kohoaa myös.

5  $\beta$ -solutoiminnan normaali, kompleksi toiminta häiriyytyy tyyppi 2 potilailla. Tähän säätelyyn kuuluu erilaisten aineiden (esim. glukoosi, alaniini) ja hormonien (esim. glukagoni) vaikutus, mikä voi lisätä tai vähentää insuliinin vapautumista. Lisäksi erittymistä säädellään myös  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adren-  
10 ergisillä hermosäikeillä. On merkillä pantavaa, että etenkin glukoosi tulee tehottomammaksi insuliinia vapauttavana aineena tyyppi 2 sokeritaudissa, kun sairaus tulee vakavamaksi.

15 Tämänhetkisten suositusten mukaisesti kaikille tyyppi 2 potilaille määrätään sokeritautiruokavalio ja jotkut potilaat saavuttavat hyväksyttävät sokeritasot yksinään ruokavaliolla. Pääosa potilaista tarvitsee myös kuitenkin jonkinlaista lääketieteellistä käsittelyä. Standardi lähestymistapa on määrätä sulfonyyliureaa, joka aiheuttaa kasvun  
20 insuliinin erittymisessä. Sulfonyyliureat ovat tehokkaita jopa verensokerin normaaleissa tai alhaisissa tasoissa. Siksi on olemassa melkoinen riski vakavan veren sokeripitoisuuden alhaisuuden esiintymisestä sulfonyyliureakäsittelyssä ja jopa kuolemaan johtavista tapauksista on raportoitu.  
25

Hyvää glykeemistä kontrollia (s.o. vakiot verensokerin arvot lähellä normaaleja tasoja) suositellaan virallisesti  
30 ainoaksi tavaksi suojata potilaita sokeritautiin liittyviltä mikro- ja makro-verisuoniin liittyviltä komplikaatioilta, kuten sokeus, munuaisen vajaatoiminta, akuutti sydäninfarkti, kuolio, jne. Monet potilaat noudattavat kuitenkin vastahakoisesti tätä strategiaa, koska he odottavat lukuisimpia vakavia hypoglykeemisiä kohtauksia.  
35

US patentissa nr. 4138491 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd) on

kuvattu menetelmä käsitellä sokeritautia, mihin kuuluu että annetaan terapeuttisesti tehokas määrä 2-[2-fenyyli-2-(2-pyridyyli)]etyyli-2-imidatsolia. Daiichin patentissa ei kuitenkaan ole mainintaa yhdisteiden vähäisestä vaikutuksesta, kun verensokeri on alhainen ja voimakkaammasta vaikutuksesta, kun verensokeri on korkea.

10 Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa nr. 71368 (Reckitt ja Colman Products, Ltd.) on kuvattu imidatsoliinijohdannaiset, joissa muuten substituomattomien 2-imidatsoliiniytimien 2-asema on liitetty vaihtoehtoisesti substituoituun 2,3-dihydrobensofuraanin 2-asemaan. Yhdisteillä on presynaptista  $\alpha_1$ -adrenoreseptoriantagonistiaktiivisuutta ja yksityiskohtaisessa esityksessä on mainittu, että  $\alpha_1$ -adrenoreseptoriantagonisteilla saattaa olla osuus sokeritaudin kontrollissa. Hakemuksella ei kuitenkaan ole väitteitä kohdistettuna tähän käyttöön eikä kokeellisia tuloksia koskien tätä näkökohtaa ole esitetty.

20 GB patenttihakemus nr. 2167408 (Farmos Yhtymä Oy) kuvaa selektiivisiä  $\alpha_1$ -reseptoriantagonisteja. Yhdisteissä on muuten substituomaton imidatsolirengas, joka on liitetty sen 4(5)-aseman kautta renkaan hiiliatomiin vaihtoehtoisesti substituoidussa rengassysteemissä. Hakemuksessa on mainittu, että  $\alpha_1$ -reseptori-antagonistit saattavat olla hyödyllisiä sokeritaudin käsittelyssä. Hakemuksessa ei kuitenkaan ole kokeellisia tuloksia tai väitöksiä, jotka ovat yhteydessä tämän viittauksen kanssa.

30 Tyyppi 2 sokeritaudin tämänhetkinen standardikäsittely on kaukana optimaalisesta. Pääosaa tyyppi 2 sokeritautipotilaista ei kontrolloida hyvin, mikä osoitetaan sellaisten potilaiden hyvin suurella lukumäärällä, joilla on vakavia sokeritautikomplikaatioita. Siksi uusia käsittelytapoja  
35 tarvitaan kiireellisesti.

Tämän keksinnön mukaisesti on uusia yhdisteitä, joilla on

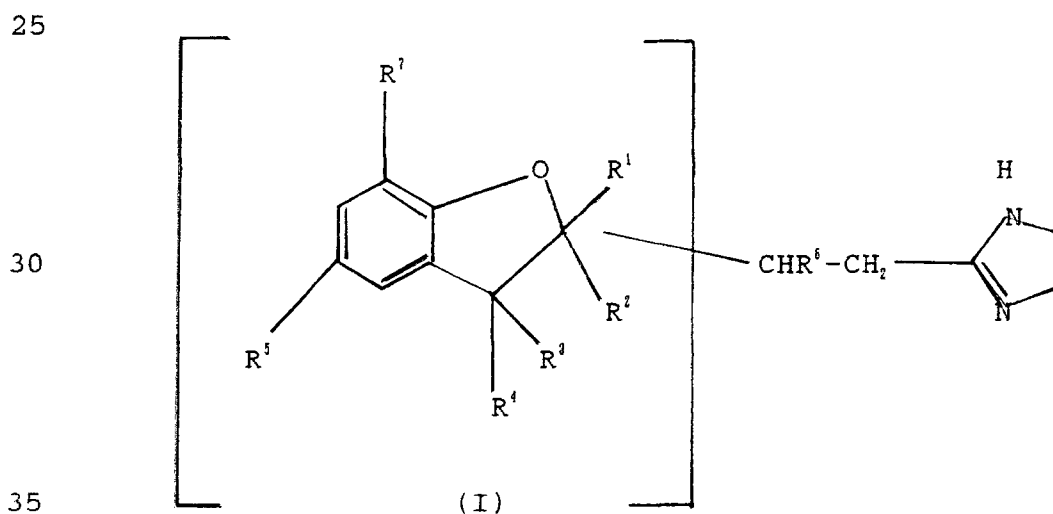
alentava vaikutus verensokeriin nisäkkäissä ihminen mukaanleuttuna.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan esittävän merkityksellistä parannusta tyyppi 2 sokeritaudin tämänhetkiseen käsittelyyn, näiden uusien yhdisteiden pääasiallisten piirteiden ollessa:

1. Voimakas kyky alentaa verensokeria, kun alkuperäinen taso on korkea, esim. aterioiden yhteydessä.
2. Paljon herkempi vaikutus verensokeriin paastotilanteessa (suhteellinen kyvyttömyys indusoida verensokeripitoisuuden alhaisuutta).

Täten voidaan odottaa, että keksinnön yhdisteet auttavat potilasta saavuttamaan hyvän kontrollin sokerin esiintymiselle veressä, samalla kun riski hypoglykeemisistä kohtauksista minimoidaan.

Laajimmassa näkökohdassaan tämä keksintö koostuu 2-imidatsoliineista, jotka kaksi-renkaisen hiiliketjun kautta 2-asemassa ovat liittyneet vaihtoehtoisesti substituoidun bensofuraanirenkaan, joka voi olla osittain tyydytetty, 2-, 5- tai 7-asemaan. Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on täten yleinen kaava (I):



missä R<sup>1</sup> on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-

alkoksi tai sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliiniren-  
 gas;  $R^2$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -  
 alkoksi tai yhdessä  $R^3$ :n kanssa edustaa lisäsidosta;  $R^3$  on  
 vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, fluori, kloori tai bromi,  
 5 fenyylim, joka on substituoitu substituentilla, joka on va-  
 littu ryhmästä, joka koostuu fluorista ja kloorista,  $C_{1-4}$ -  
 alkyylistä (esim. metyyli),  $C_{1-4}$ -alkoksista (esim. metoksis-  
 ta), tai yhdessä  $R^2$ :n edustaa lisäsidosta;  $R^4$  on vety,  $C_{1-4}$ -  
 alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, fluori, kloori, bromi, fenyylim, joka  
 10 on substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä,  
 joka koostuu fluorista ja kloorista,  $C_{1-4}$ -alkyylistä (esim.  
 metyyli),  $C_{1-4}$ -alkoksista (esim. metoksista), fenyylimsubsti-  
 tuoitu;  $R^5$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -  
 alkoksi, hydroksi, fenyylim, jonka on vaihtoehtoisesti me-  
 15 tyyli, metoksi, fluori tai kloori substituoinut tai sidos  
 sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas;  $R^6$  on fenyylim,  
 joka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyylillä, metok-  
 silla, fluorilla tai kloorilla, 2-pyridiylillä, 3-pyridiyl-  
 illä tai 4-pyridiylillä, edullisesti 2-pyridiylillä, jokai-  
 20 sessa pyridiyliryhmässä vaihtoehtoisesti ollen  $C_{1-4}$ -alkyyli-  
 substituentti (edullisesti metyyli);  $R^7$  on vety, fluori,  
 kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, hydroksi, fenyylim,  
 jonka on vaihtoehtoisesti metyyli, metoksi, fluori, kloori  
 substituoinut tai  $R^7$  on sidos sivuketjuun, jossa on imi-  
 25 datsoliinirengas. Kun  $R^2$  ja  $R^3$  eivät yhdessä edusta lisäsi-  
 dosta ja  $R^4$  ja  $R^5$  ovat keskenään erilaisia ja/tai  $R^6$  ja  $R^7$   
 eroavat toisistaan, ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet  
 stereoisomeerisissä tai diastereomeerisissä muodoissa.  
 Hiiliatomi, johon  $R^6$  on sitoutunut, on asymmetrinen, täten  
 30 saaden aikaan optisia isomeerejä. Kaikki nämä isomeeriset  
 muodot ja sen seokset kuuluvat tämän keksinnön piiriin  
 farmaseuttisesti hyväksytyinä kaavan (I) mukaisten yhdis-  
 teiden happolisäyssiuloina.

35 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden ensimmäisessä  
 ryhmässä  $R^1$  on sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliiniren-  
 gas.

Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden toisessa ryhmässä  $R^1$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, edullisemmin  $R^1$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli.

5

Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^2$  ja  $R^3$  yhdessä edustavat lisäsidosta.

10 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^2$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, edullisemmin  $R^2$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli.

15 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^3$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista, kloorista,  $C_{1-4}$ -alkyylistä (esim. metyyli) ja  $C_{1-4}$ -alkoksista (esim. metoksista), edullisemmin  $R^3$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli.

20 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^4$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, fluori, kloori, bromi, fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista, kloorista,  $C_{1-4}$ -alkyylistä (esim. metyyli) ja  $C_{1-4}$ -alkoksista  
25 (esim. metoksista), edullisemmin  $R^4$  on vety tai  $C_{1-4}$ -alkyyli.

Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^5$  on sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas.

30 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^5$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, hydroksi tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu metyylistä, metoksista, fluorista tai kloorista,  
35 edullisemmin  $R^5$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi.

Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^6$  on fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyyllillä, fluorilla tai kloorilla.

- 5 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^6$  on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli tai 4-pyridyyli, edullisesti 2-pyridyyli.

- 10 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^6$  on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli tai 4-pyridyyli, jokaisessa tapauksessa substituoitu  $C_{1-4}$ -alkyyli substituentilla, edullisesti metyyli.

- 15 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^7$  on sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas.

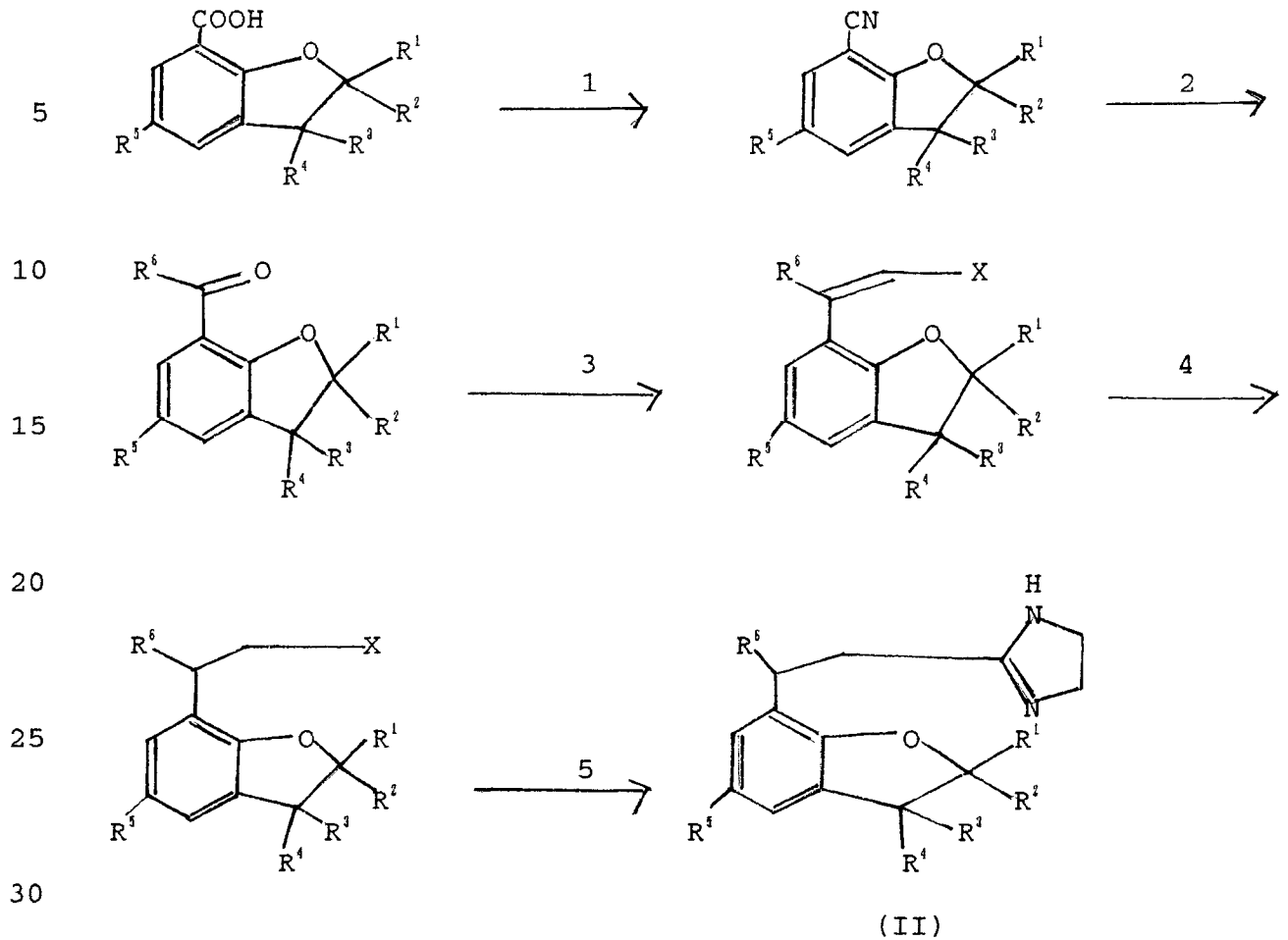
- 20 Keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden lisäryhmässä  $R^7$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi, hydroksi tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu metyylistä, metoksista, fluorista tai kloorista, edullisemmin  $R^7$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi.

- 25 Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka on piirretty seuraavaan valmistusmenetelmien A-F kuvaukseen.

Valmistusmenetelmä A

30

Tämän keksinnön kaavan (II) mukaiset yhdisteet valmistetaan, kuten kaaviossa A on kuvattu.



$X = \text{COOR}^7$ ,  $R^7$  on alkyyli, fenyyli tai bensyyli.

35 Kaavio A

Vaihe 1. Substituoitu 7-bentsofuraanikarboksyylihappo, mis-  
 sä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat kuten edellä kuvattiin ( $R^1$  ja  $R^5$   
 eivät ole sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas)  
 40 muutetaan vastaavaksi nitriliksi. Ensimmäiseksi happo muu-  
 tetaan happokloridiksi tunnetuin menetelmin. Koska voidaan  
 käyttää inerttiä liuotinta, yleensä on edullista käyttää  
 ylimäärää klooraavaa ainetta liuottimena, jotta vapaudutaan  
 muiden liuottimien käytöstä.

45

Tavallisesti reaktioseosta kuumennetaan ainakin  $60^\circ\text{C}$ :een.  
 Happokloridi muutetaan vastaavaksi amidiksi antamalla sen  
 reagoida ammoniumhydroksidiliuoksen kanssa. Amidi eriste-

tään käyttämällä tunnettuja tekniikoita.

Jotta muodostetaan nitriili, annetaan amidin reagoida dehydratoivan aineen, kuten oksalyylikloridin tai tionyylikloridin kanssa. Tavallisesti reaktioseosta kuumennetaan ainakin 70°C:een 1 h ja myöhemmin 90°C:een 4-18 h. Nitriili eristetään käyttämällä tunnettuja tekniikoita ja kiteytetään uudelleen alkoholista (metanoli, etanoli, propanoli, 2-propanoli, tert-butanoli).

10

Vaihe 2. Substituoitu 7-syaanibensofuraani vaiheesta 1 muutetaan ketoniksi, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ovat kuten edellä kuvattiin. Tässä vaiheessa nitriilin annetaan reagoida 2-litiumpyridiinin kanssa, imiinin, joka hydrataan hapolla vastaavaksi ketoniksi, muodostamiseksi. Ketoni eristetään käyttämällä tunnettuja tekniikoita ja kiteytetään uudelleen (jos kiinteä) alkoholista (metanoli, etanoli, 2-propanoli tai tert-butanoli). Vaihtoehtoisessa menetelmässä, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat, kuten edellä kuvattiin, nitriilin annetaan reagoida Grignardin reagenssin kanssa, imiinin, joka hydrataan vastaavaksi ketoniksi, muodostamiseksi. Grignardin reagenssi valmistetaan tunnetuin menetelmin.

15

20

Vaihe 3. 3,3-disubstituoidut akryylihapojohdannaiset, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ovat kuten edellä kuvattiin, valmistetaan ketoneista antamalla niiden reagoida vastaavien disubstituoitujen fosfonoetikahapojohdannaisten kanssa ( $X$  ja  $R^7$  kuten edellä kuvattiin) Webbin modifioidun Wittig-Horner-olosuhteissa (Webb et al. synthesis 122 (1974)). Reaktio suoritetaan 10°C:sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan ja on tavallisesti täydellinen 3-24 h:ssa. On edullista suorittaa reaktio noin huoneenlämpötilasta 40°C:een. Tuote eristetään ammattimiehelle tunnetuin menetelmin niin, ettei tuotetta tavallisesti puhdisteta, vaan käytetään mieluummin suoraan seuraavassa vaiheessa.

30

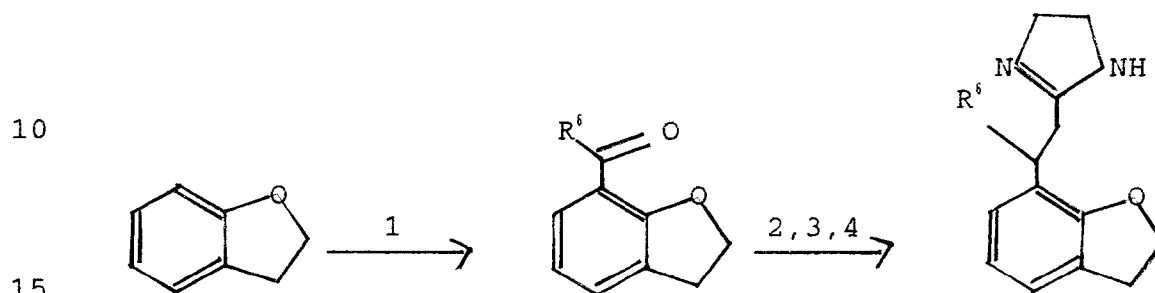
35

Vaihe 4. Olefiiniset tuotteet toimivat välituotteina valmistettaessa vastaavia pelkistettyjä 3,3-disubstituoituja propionihappojohdannaisia, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X ja  $R^7$  ovat kuten edellä kuvattiin. Koska edellä olleiden olefiinisten yhdisteiden pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä lukuisia pelkistäviä aineita, joiden tiedetään pelkistävän hiili-hiili kaksoissidoksia, edulliset menetelmät käyttävät vetyä jalometallikatalyytin läsnäollessa (esim. palladium hiilellä) tai natriumamalgaamia sopivassa liuotimessa. Erityisen edullinen liuotin on etanoli. Vetyä 1-4 atm:ään käytetään ja reaktio on täydellinen 4-24 h:ssa. Huoneenlämpötila on edullinen, kuitenkin kohotettua lämpötilaa 50°C:een asti voidaan käyttää. Tuote eristetään käyttämällä standarditekniikoita. Jos toivottua, puhdistus suoritetaan hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttäminen tai kromatografia.

Vaihe 5. Propionihappojohdannaisia käytetään valmistamaan vastaavia 2-imidatsoliineja (II), missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  ovat kuten edellä kuvattiin. 2-imidatsoliinien tavantomainen valmistus vaatii tavallisesti nitriilejä tai iminoeettereitä lähtömateriaaleiksi. Vain valituissa tapauksissa voidaan karboksyylihapoestereiden antaa reagoida suoraan etyleenidiamiinin kanssa, jolloin saadaan 2-imidatsoliineja. Drastiset reaktio-olosuhteet (suljettu putki, 160-300°C ja Mg katalyyttinä) usein rajoittaa näiden menetelmien hyödyllisyyttä. Kaksoistoiminnallinen yksikkö, kuten 1,2-diaminoetaani kytketään tehokkaasti trimetyyli-alumiinin kanssa reagenssien, joita käsitellään karboksyylihapoesterrillä 2-imidatsoliinien antamiseksi, tuottamiseksi. Reaktio suoritetaan -10°-0°C. Karboksyylihapoesteri lisätään tavallisesti liuotettuna valittuun liuottimeen. Reaktio suoritetaan reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa ja on yleensä täydellinen 4-12 h. Tuote eristetään käyttämällä ammattimiehille tunnettuja menetelmiä ja tuote puhdistetaan yleensä tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttäminen ja/tai kromatografia.

Valmistusmenetelmä B

Tämän keksinnön kaavan (III) mukaiset yhdisteet valmistetaan, kuten kaaviossa B on piirretty.



Kaavio B

(III)

Vaihe 1. 2,3-dihydrobenzofuraani muunnetaan ketoniksi, missä  $R^6$  on, kuten edellä kuvattiin. Tässä vaiheessa 2,3-dihydrobenzofuraania käsitellään litiumemäksellä, jotta muodostetaan 2,3-dihydro-7-litiumbenzofuraania, jonka annetaan reagoida 2-syaanipyridiinin kanssa imiinin muodostamiseksi, joka hydrolysoidaan hapolla vastaavaksi ketoniksi. Lämpötila ei ole kovin kriittinen, mutta on yleensä  $-5^{\circ}\text{C}$ :sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Litiumreagenssiin lisätään mainittussa lämpötilavälissä edellä mainittua nitriliä. Imiini hydrataan ketoniksi tunnetuin menetelmin. Ketoni eristetään käyttämällä tunnettuja tekniikoita ja kiteytetään uudelleen alkoholista (metanoli, etanoli, 2-propanoli, tert-butanoli).

Vaihe 2. Kuten vaihe 3 valmistusmenetelmässä A.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  ovat H.

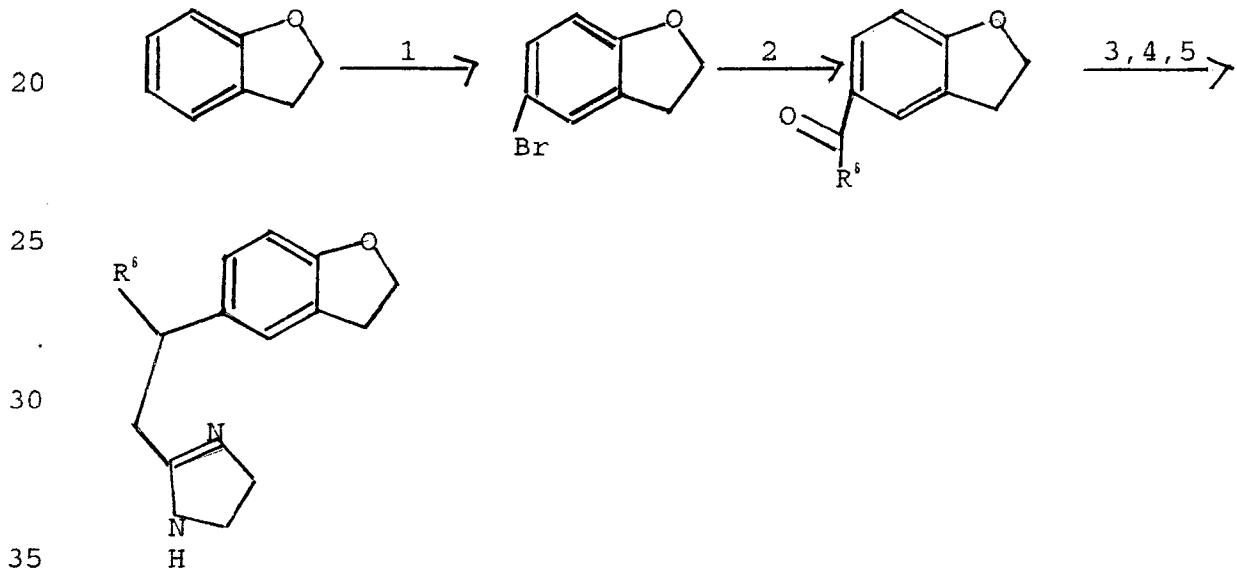
Vaihe 3. Kuten vaihe 4 valmistusmenetelmässä A.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  ovat H.

Vaihe 4. Kuten vaihe 5 valmistusmenetelmässä A.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  ovat H.

Valmistusmenetelmä C

Tämän keksinnön kaavan (IV) mukaiset yhdisteet valmistetaan, kuten kaaviossa C on piirretty.

Vaihe 1. 2,3-dihydrobentsofuraanin brominaatio antaa 5-bromi-2,3-dihydrobentsofuraania, joka toimii välituotteena ketonille kaaviossa C vaiheessa 2. 2,3-dihydrobentsofuraanin brominaatio suoritetaan tavanomaisin keinoin. 2,3-dihydrobentsofuraani brominoidaan normaalisti lisäämällä 1 ekvivalentti bromia 2,3-dihydrobentsofuraanin liuokseen sopivassa liuottimessa. Reaktio suoritetaan 0°C-25°C ja se on yleensä täydellinen 3 h:ssa. Tuote eristetään käyttämällä ammattimiehille tunnettuja tekniikoita. Puhdistus, jos toivottua, suoritetaan tislaamalla.



(IV)

40

Kaavio C

Vaihe 2. 5-bromi-2,3-dihydrobentsofuraani muutetaan ketoniksi, missä R<sup>6</sup> on kuten edellä kuvattiin. Tässä vaiheessa

45

syaanipyridiinin annetaan reagoida 2,3-dihydrobentsofuraani-5-magnesiumbromidin kanssa imiinin, joka hydrataan vastaavaksi ketoniksi, muodostamiseksi. Grignardin reagenssi valmistetaan tunnetuin menetelmin. Imiini hydrataan ketoniksi tunnetuin menetelmin. Ketoni eristetään käyttämällä 5 tunnettuja tekniikoita ja kiteyttämällä uudelleen (jos kiinteä) alkoholista (metanoli, etanoli, 2-propanoli, tert-butanoli).

10 Vaihe 3. Kuten vaihe 3 valmistusmenetelmässä A.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  ovat H.

Vaihe 4. Kuten vaihe 4 valmistusmenetelmässä A.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  ovat H.

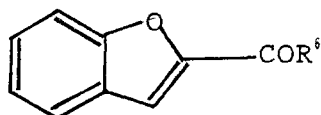
15 Vaihe 5. Kuten vaihe 5 valmistusmenetelmässä A.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  ovat H.

#### Valmistusmenetelmä D

20 Tämän keksinnön kaavan (V) mukaiset yhdisteet valmistetaan, kuten kaaviossa C on piirretty.

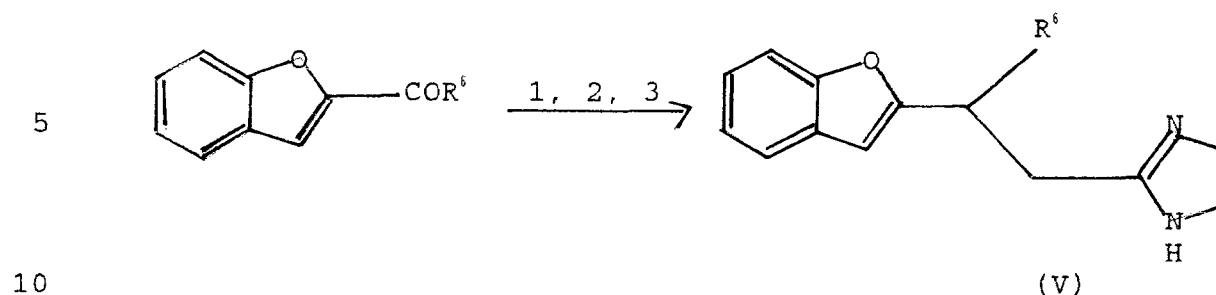
Kaavan (V) mukaisten yhdisteiden, missä imidatsoliinisivuketju on sijoitettu bentsofuraaniytimen 2-asemaan, valmistamisen lähtömateriaali on kuvattu kirjallisuudessa 25 (F. Binon et al., Chimie Therapeutique 2, 113 (1967) ja J. Chem. Soc. 3693 (1955)).

30



Kaava D

35 Kun  $R^6$  on kuten edellä kuvattiin, voidaan bentsofuraaniydin substituoida eri aseemiin halogeenilla (kloori, bromi), alkyylillä (edullisesti metyyli) ja alkoksilla (edullisesti metoksi).



Kaavio D

- 15
- Vaihe 1. Kuten vaihe 3 valmistusmenetelmässä A.
- Vaihe 2. Kuten vaihe 4 valmistusmenetelmässä A.
- Vaihe 3. Kuten vaihe 5 valmistusmenetelmässä A.

Valmistusmenetelmä E

20 Tämän keksinnön kaavan (VI) mukaiset yhdisteet valmistetaan, kuten kaaviossa E on piirretty.

25 Vaihe 1. Sopiva 5-halogeeni-bentsofuraani (edullisesti 5-klooribentsofuraani) muutetaan vastaavaksi 7-bromi-5-halogeeni-2,3-dihydrobentsofuraaniksi, missä  $R^6$  on kuten edellä kuvattiin ja  $R^7$  on halogeeni (fluori, kloori tai bromi).  
Tässä vaiheessa bentsofuraaniytimessä olevan 2,3-kaksoissidoksen selektiivinen pelkistäminen antaa 2,3-dihydrobentsofuraaneja, jotka selektiivisellä brominaatiolla anavat 7-bromi-5-halogeeni-2,3-dihydrobentsofuraanin.

30

Koska 5-halogeeni-bentsofuraanin pelkistys voidaan suorittaa käyttämällä lukuisia pelkistäviä aineita, joiden tiedetään pelkistävän hiili-hiili kaksoissidoksia, edullisissa menetelmissä käytetään vetyä jalometallikatalyytin läsnäollessa (edullisesti rodium hiilellä). Kun pelkistys suoritetaan käyttämällä vetyä jalometallikatalyytin läsnäollessa, sopiva menetelmä tämän muutoksen suorittamiseen on sekoittaa tai ravistella 5-halogeeni-bentsofuraaniyhdisteen liuosta vetyilmakehässä jalometalli-hydrauskatalyytin läsnäollessa.

35

40

Sopivia liuottimia tähän reaktioon ovat ne, jotka olennaisesti liuottavat lähtöyhdisteen, mutta jotka itse eivät kärsi hydrauksesta tai hydrogenolyysistä. Esimerkkeihin sellaisista liuottimista kuuluvat alkoholit, kuten metanoli ja etanoli ja sen kaltaiset; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja sen kaltaiset. Erityisen edullinen liuotin on etanoli. Huoneenlämpötila on edullinen, korotettuja lämpötiloja 50°C:een asti voidaan kuitenkin käyttää. Tuote eristetään käyttämällä standarditekniikoita.

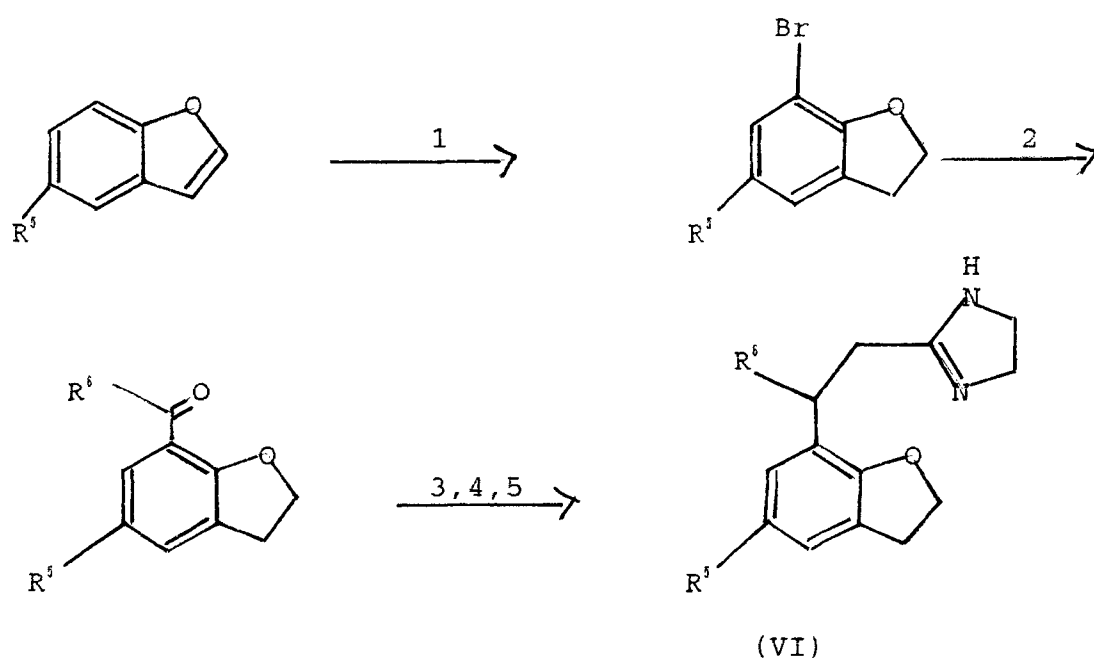
10

15

20

25

30



Kaavio E

Jos toivottua, suoritetaan puhdistus hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttäminen tai kromatografia.

35

5-halogeeni-2,3-dihydrobenzofuraani brominoidaan, jolloin saadaan 7-bromi-5-halogeeni-2,3-dihydrobenzofuraani, kuten valmistusmenetelmässä C, vaiheessa 1 kuvattiin. Tuote eristetään käyttämällä standarditekniikoita. Jos toivottua, suoritetaan puhdistus hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttäminen tai kromatografia.

40

Vaihe 2. 7-bromi-5-halogeeni-2,3-dihydrobenzofuraani muutetaan ketoniksi, missä  $R^a$  ja  $R^b$  ovat kuten edellä kuvat-

tiin. Tässä vaiheessa syaanipyridiinin annetaan reagoioda  
5-halogeeni-2,3-dihydrobentsofuraani-7-magnesiumbromidin  
kanssa, jolloin muodostuu imiiniä, joka hydrataan vastaa-  
vaksi ketoniksi. Grignardin reagenssi valmistetaan tunne-  
5 tuin menetelmin.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä, missä  $R^1$  ja  $R^6$  ovat kuten  
edellä kuvattiin, 7-bromi-5-halogeeni-2,3-dihydrobentsofu-  
raania käsitellään litiumemäksellä, jotta muodostetaan 5-  
10 halogeeni-2,3-dihydro-7-litiumbentsofuraania, jonka anne-  
taan reagoioda syaanipyridiinin kanssa imiinin muodostami-  
seksi, joka hydrolysoidaan hapolla vastaavaksi ketoniksi.  
Imiini hydrataan ketoniksi tunnetuin menetelmin. Ketoni  
eristetään käyttämällä tunnettuja tekniikoita ja kiteyte-  
15 tään uudelleen (jos kiinteä) alkoholista (metanoli, etano-  
li, 2-propanoli tai tert-butanoli) edullisesti etanoli.

Vaihe 3. Kuten vaihe 3 valmistusmenetelmässä A.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  
 $R^4$  ovat H.

20 Vaihe 4. Kuten vaihe 4 valmistusmenetelmässä A. Jalometal-  
likatalyytti, kuten rodium hiilellä on edullinen.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$   
ja  $R^4$  ovat H.

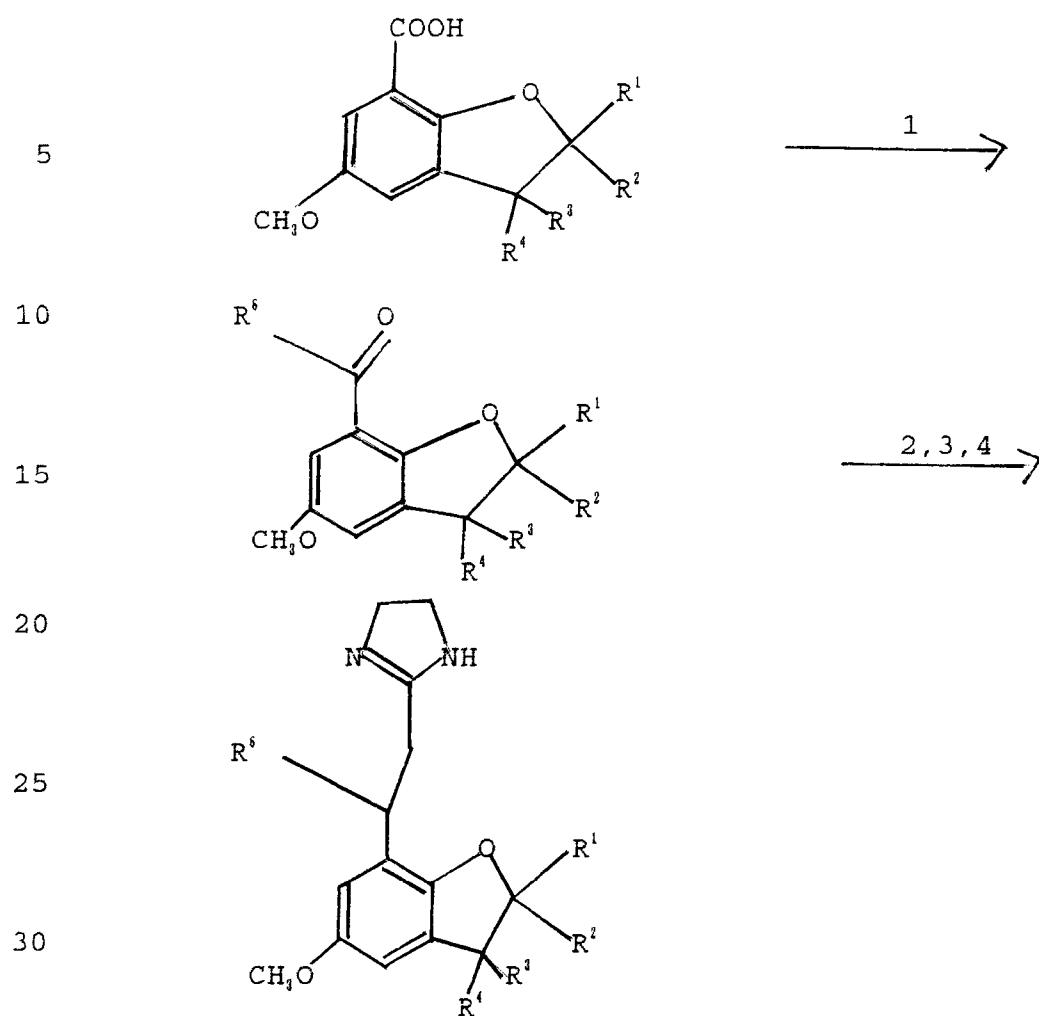
Vaihe 5. Kuten vaihe 5 valmistusmenetelmässä A.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  ja  
 $R^4$  ovat H.

25

#### Valmistusmenetelmä F

Tämän keksinnön kaavan (VII) mukaiset yhdisteet valmiste-  
taan, kuten kaaviossa F on piirretty.

30



35 (VII)

Kaavio F

Vaihe 1. Sopivasti substituoitu 5-metoksibentsofuraani-7-  
 40 karboksyylihappo muutetaan ketoniksi, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  
 $R^5$  ovat kuten edellä kuvattiin sillä edellytyksellä, että  $R^1$   
 ei voi olla sitoutunut sivuketjuun, jossa on imidatsoliini-  
 rengas. Ensimmäisessä vaiheessa happo muutetaan happoklori-  
 diksi reaktiolla klorinoivan aineen, kuten fosforioksiklo-  
 ridin tai tionyylikloridin läsnäollessa. 5-metoksibentsofu-  
 45 raani-7-karbonyylikloridi, missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat  
 kuten edellä kuvattiin, annetaan reagoida 2-trimetyyllisi-  
 llylipyridiinin kanssa ketonin muodostumiseksi. Käytetty  
 liuotin on yleensä liuotin, joka sopeutuu reaktio-olosuh-  
 teisiin ja täten yleensä on edullista käyttää dimetyyli-

formamidia. Yleensä on edullista lisätä emästä, jotta nopeutetaan reaktiota ja emäksenä edullinen on steerisesti estynyt alkoksidiemäs, kuten kalium-tert-butoksidi. Huoneenlämpötila on edullinen, kohotettuja lämpötiloja 50°C:een asti voidaan kuitenkin käyttää.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä, missä R<sup>6</sup> kuvataan kuten edellä, 5-metoksibentsofuraani-7-karbonyylikloridi muutetaan tunnetuin menetelmin vastaavaksi symmetriseksi anhydridiksi, jonka annetaan reagoida 2-trimetyylisilylipyridiinin kanssa ketonin muodostamiseksi, kuten edellä kuvattiin. Kohotettua lämpötilaa 100°C:een asti voidaan käyttää. Ketoni eristetään käyttämällä tunnettuja tekniikoita ja ki-  
teytetään uudelleen (jos kiinteä) alkoholista (metanoli, etanoli, 2-propanoli tai tert-butanoli), edullisesti etanoli.

Vaihe 2. Kuten vaihe 3 valmistusmenetelmässä A. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ovat kuten edellä kuvattiin, R<sup>5</sup> on metoksi.

Vaihe 3. Kuten vaihe 4 valmistusmenetelmässä A. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ovat kuten edellä kuvattiin, R<sup>5</sup> on metoksi.

Vaihe 4. Kuten vaihe 5 valmistusmenetelmässä A. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ovat kuten edellä kuvattiin, R<sup>5</sup> on metoksi.

#### 25 Farmakologiset testitulokset

Yhdisteet testattiin 200-250 g:n Wistar-urosrotissa, joita joko ruokittiin tai paastottiin yön yli. Eläimet nukutettiin barbituraatti-injektiolla i.p. ja katetri asetettiin sisäiseen päävaltimeen. Eläimet saivat joko 10 mg/kg i.v. injektion yhtä keksinnön yhdisteistä tai suolaliuoskontrolli-injektion.

Havainnot on tiivistetty taulukkoon 1 ja 2 ja ilmaistu keskiarvoina.

## Taulukko 1

Veren sokeri (mmol/l) sen jälkeen, kun on annettu yhdistettä (7), (27) ja (32) normaaleille rotille

	(7)		(27)		(32)		Kont-	
	paast.		paast.		paast.		rolli	
	syöt.	syöt.	syöt.	syöt.	syöt.	syöt.		
5	Min. antamisen jälkeen							
10	0	6,7	10,3	6,8	10,6	6,5	10,4	9,5
	5	6,3	9,7	6,5	10,7	6,3	10,4	9,5
	10	5,9	8,8	6,3	9,7	5,7	8,9	9,3
15	20	5,1	7,1	6,0	7,6	5,1	7,6	8,8
	30	4,9	6,3	5,5	7,3	4,7	7,7	8,9
	45	5,2	7,0	5,5	8,3	4,5	8,2	9,7

20 Yhdisteet olivat täten merkittävästi tehokkaampia hyperglykemian aikana kuin veressä esiintyvän normaalin sokeripitoisuuden aikana (max.Δ-glukoosi: (7): 4,0 vs 1,8 mmol/l; (27): 3,3 vs. 1,3 mmol/l; (32): 2,8 vs. 2,0 mmol/l). Kaikki arvot olivat reilusti yli hyperglykemian rajojen yli (> 3

25 mmol/l).

## Taulukko 2

Insuliinitasot (pmol/l) sen jälkeen, kun on annettu i.v. 10 mg/kg kehonpainoa kohti normaaleille rotille (paastonneet tai syötetty)

Yhdiste Min. antamisen jälkeen	Plasmainsuliini						Kont- rolli syöt.
	(7)	(27)		(32)			
	paast.	syöt.	paast.	syöt.	paast.	syöt.	
0	133	365	137	320	100	120	234
5	204	623	255	493	262	345	284
10	177	327	287	403	192	489	223
15	202	396	282	233	154	265	195
30	165	297	212	168	106	143	218
45	122	172	140	115	85	109	300

20

Voidaan huomata, että yhdisteet aiheuttivat selvemmän kasvun insuliinin erittymisessä syötetyissä rotissa kuin paastonneissa rotissa.

25

Yhdisteiden aktiivisuus liittyy mahdollisesti niiden insuliinia vapauttaviin ominaisuuksiin (taulukko 2).

#### Farmaseuttiset koostumukset

30

Tämän keksinnön yhdisteitä käytettäväksi tyyppi 2 sokeritaudin käsittelyyn saadaan yleensä farmaseuttisten koostumusten muodossa. Sellaiset koostumukset voivat olla jauheiden, nesteiden tai suspensioiden muodossa, jotka voidaan jakaa tai ei jaeta yksittäisiin annosyksiköihin tai kapselien tai tablettien muodossa.

35

Farmaseuttisissa koostumuksissa voi olla kantajia, laimen-

timia, absorption lisääjiä ja muita ainesosia, joita alalla käytetään tavanomaisesti.

5 Antotapa voi olla mikä tahansa tapa, joka tehokkaasti kuljettaa aktiivisen yhdisteen sen toimintakohtaan, suun kautta tai nenän kautta oleva tapa on edullinen.

10 Lääkäri määrittää terapiassa annettavan päivittäisen annoksen ja se riippuu käytetystä spesifisestä yhdisteestä ja potilaan iästä ja kunnosta.

### Esimerkit

15 Imidatsoliinijohdannaisten synteesisissä vaaditut karboksyylihapot lähtöaineina tunnetaan kemiallisesta kirjallisuudesta, esim. brittiläisistä patenttihakemuksista nr. 238-88/69, 42763/69 ja 57434/69 (kaikki NOVO Terapeutisk Laboratorium A/S). 5-klooribentsofuraani on kuvattu Indian Academy of Sciences, 338 (1963).

20 Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä spesifisemmin; tulisi kuitenkin ymmärtää, että nämä esimerkit on annettu keksinnön selittämiseksi eikä rajoittamaan keksinnön ulottuvuutta.

25

#### Esimerkki 1

2-[2-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin (7) valmistaminen käyttämällä valmistusmenetelmää A.

30

#### 2,3-dihydro-7-bentsofuraanikarbonyyliamidi (2)

35 SOCl<sub>2</sub>:n seosta (8 ml, 109,64 mmol) kuivassa THF:ssä (10 ml) lisättiin tipoitain sekoitettuun 2,3-dihydro-7-bentsofuranylikarboksyylihappoliuokseen (1) (12 g, 73,10 mmol) kuivassa THF:ssä (150 ml) N<sub>2</sub>-ilmakehässä. Reaktioseosta kuumentettiin 60°C:een 2 h. Sen jälkeen, kun reaktioseos oli jääh-

tynyt, se lisättiin tipoittain jäissä jäädytettyyn, voimakkaasti sekoitettuun ammoniumhydroksidiliuokseen (500 ml 25 % NH<sub>3</sub>) pitämällä lämpötila alle 5°C. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h, konsentroituihin tyhjiössä ja jäännös uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (3 x 100 ml). Uutteet pestiin vedellä (2 x 60 ml) suolavesi (50 ml), kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiintoaine, joka uudelleenkiteytettiin tolueenista (300 ml), jolloin saatiin (2) valkoisena kiintoaineena (10,17 g, 85 %).

10

Sp. 187-187,8°C.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, 1H, J=7,47 Hz), 7,35 (bs, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7,29 (d, 1H, J=6,93 Hz), 6,9 (t, 1H), 6,07 (bs, 1H, CONH<sub>2</sub>), 4,68 (t, 2H), 3,23 (t, 2H).

15

<u>C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub></u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Laskettu	66,24	5,57	8,59
Havaittu	66,67	5,70	8,46

20

7-syaani-2,3-dihydrobentsofuraani (3)

(2)-liuokseen (10 g, 61,28 mmol) kuivassa tolueenissa (50 ml) lisättiin SOCl<sub>2</sub> (12 ml, 164,92 mmol) N<sub>2</sub>-ilmakehässä. Reaktioseosta kuumennettiin 70°C:een 1 h ja sitten 90°C:een, kunnes TLC (AcOEt/Heptaani 1:1) osoitti täydellistä reaktiota. Lisättiin hitaasti vettä (20 ml) jäissä jäädytettyyn reaktioseokseen ja sen jälkeen 50 % KOH:ta, kunnes pH oli n. 8. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin tolueenilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (2 x 30 ml), suolavedellä (1 x 30 ml), kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin (3) kiintoaineena (8,81 g, 99 %). Uudelleenkiteyttäminen abs. EtOH:sta antoi (3):n valkoisena kiintoaineena.

35

Sp. 54,5-56°C.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3 (dd, 2H,  $\text{H}_a + \text{H}_b$ ), 6,82 (t, 1H,  $\text{H}_c$ ), 4,7 (t, 2H), 3,24 (t, 2H).

	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$	% C	% H	% N
5	Laskettu	74,46	4,87	9,65
	Havaittu	74,66	4,87	9,55

2-pyridyyli-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]ketoni (4)

10

Kuivaa eetteriä (70 ml) laitettiin  $\text{N}_2$ -ilmakehään liekillä kuivattuun pulloon. Pulloa jäähdytettiin  $-65^\circ\text{C}$ :een ja lisättiin BuLi-liuosta heksaanissa (20,28 ml, 72,74 mmol). Saatuu liuokseen lisättiin hitaasti 2-bromipyridiiniliuosta (7,15 ml, 72,74 mmol) kuivassa eetterissä (20 ml) pitämällä lämpötila  $-55^\circ\text{C}$ :ssa. Väri muuttui tummanpunaiseksi. Liuosta sekoitettiin 15 min ja lisättiin hitaasti (3):n (8,8 g, 60,62 mmol) kuiva eetteriliuos (50 ml) pitämällä lämpötila  $-50^\circ\text{C}$ :ssa. Reaktioseos kuumennettiin  $-40^\circ\text{C}$ :een ja sekoitettiin 1 h ja sitten 1 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 5 N HCl:ään (150 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpöön 2 h. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros pestiin (uutettiin) eetterillä (3 x 40 ml), joka oli tehty alkaaliseksi 5 N NaOH:lla pH n. 8,5:ksi ja uutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (3 x 70 ml).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -uutteet pestiin vedellä (2 x 40 ml), suolavedellä (1 x 40 ml), kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin 12,47 g ruskeata kiintoainetta. Uudelleenkiteyttäminen abs. EtOH:sta (80 ml) ja eetteristä (80 ml) antoi 6,43 g (4).

Emänesteen haihdutus ja uudelleenkiteyttäminen antoi toiset 918 mg, yhteensä kerättiin 7,35 g 54 % (4).

15

20

25

30

Sp. 127,5-128,5 $^\circ\text{C}$ .

	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	% C	% H	% N
35	Laskettu	74,64	4,93	6,22
	Havaittu	74,96	4,89	6,17

Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-akrylaatti (5)

5 Natrium (920 mg, 40 mmol) liuotettiin kuivaan EtOH:hon (20 ml). Liuosta kuumennettiin -10°C:een ja lisättiin trietyyli-

fosfonoasetatiliuosta (8,97 g, 40 mmol) kuivassa EtOH:ssa (5 ml) pitämällä lämpötila -5°C:ssa. Reaktioseoksen annettiin saavuttaa 10°C ja sekoitettiin 15 min. Lisättiin (4)

10 (6,40 g, 30 mmol) -5°C:ssa ja saatua sesota kuumennettiin 60°C:een 3 h. EtOH-määrä haihdutettiin ja saatu massa liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (100 ml) ja pestiin vedellä (3 x 30 ml), suolavedellä (1 x 20 ml), kuivattiin MgSO<sub>4</sub> ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin 8,86 g (100 %) (5) öljynä.

15

Z- ja E-isomeerit voitiin erottaa käyttämällä kromatografiaa (AcOEt/Heptaani 1:1).

20 1. isomeeri sp. 124,3-125,2°C.  
<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1. isomeerin δ 8,58 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,62 (m, 2H, sisältäen metiinin), 4,55 (t, 2H), 3,97 (q, 2H), 3,14 (t, 2H), (1,04 (t, 3H).

25 2. isomeeri sp. 73,5-75°C.  
<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2. isomeerin δ 8,60 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,22-6,82 (m, 5H, sisältäen metiinin), 4,45 (t, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,12 (t, 3H).

30 Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-propionaatti (6)

(5) (4,6 g, 15,57 mmol) kuivassa EtOH:ssa (200 ml) hydratettiin 10 % Pd/C-katalyytin päällä (2 g) huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa. Kun H<sub>2</sub>-absorptio lakkasi, katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroidiin tyhjiössä, jol-

35

loin saatiin (6) 4,08 g (88 %) värittömänä öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,13-6,63 (m, 5H), 4,83 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4,50 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,42 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,13 (t, 2H), 2,95 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 1,07 (t, 3H).

2-[2-[7-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)]-2-(2-pyridin-2-yl)etyyli]-2-imidatsoliini (7)

10

Trimetyyli-alumiini (12,35 ml, 24,70 mmol, 2,0 M tolueenissa) laitettiin N<sub>2</sub>-ilmakehään liekkikuivattuun pulloon. Lisättiin etyleenidiamiinia (1,66 ml, 24,70 mmol) -10°C:ssa ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa, kunnes metaanin kehittyminen lakkasi. (6)-liuosta (4,59 g, 15,44 mmol) kuivassa tolueenissa lisättiin ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 4 h. Reaktio pysäytettiin 0°C:ssa veden (25 ml), MeOH:n (90 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n (90 ml) seoksella. Saatua seosta palautusjäähdytettiin 15 min, suodatettiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n läpi (3 cm) ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin 5,5 g vaahtoa. Vaahto liuotettiin AcOEt:hen (60 ml) ja palautusjäähdytettiin 30 min alumiinihydroksidin poistamiseksi raakatuotteesta. Kuumen liuoksen suodattaminen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n yli (2 cm) ja liuottimen poistaminen tyhjiössä antoi raakaa (7) (4 g, 88 %). Analyytisesti puhtaita näytteitä saatiin kuulaputkitislauksella ja uudelleenkiteyttämällä asetonista.

Sp. 144,5-145,7°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,02 (dd, 2H), 6,67 (t, 1H), 4,73 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4,55 (t, 2H), 3,60 (bs, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,31 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,19 (t, 2H), 2,96 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>).

<u>C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O</u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Laskettu	73,68	6,54	14,33

5	Havaittu	73,67	6,67	14,00
---	----------	-------	------	-------

Esimerkki 2

2-[2-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin (11) valmistaminen käyttämällä valmistusmenetelmää A.

4-fluorifenyyli-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]ketoni (8)

2,3-dihydro-7-syaanibentsofuraaniliuokseen (3) (3 g, 20,67 mmol) kuivassa THF:ssä (80 ml) lisättiin 4-fluorifenyyli-magnesiumbromidiliuosta (n. 41,363 mmol) kuivassa THF:ssä (25 ml). Saatua seosta palautusjäähdytettiin 4,5 h, jäähdytettiin -5°C:een, lisättiin 5 N HCl:ää (150 ml) ja seos uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (2 x 80 ml). Saatuun vesifaasiin lisättiin tolueenia (80 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 4 h. Kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin tolueenilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (30 ml), suolavedellä (30 ml), kuivattiin MgSO<sub>4</sub> ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin (8) (3,84 g 77 %) vihreinä kiteinä. Uudelleenkiteyttäminen EtOH:sta (30 ml) antoi (8):n valkoisina kiteinä.

Sp. 120,5-121,7°C.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 4,55 (t, 2H), 3,19 (t, 2H).

Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(4-fluorifenyyli)-akrylaatti (9)

35

Natrium (560 mg, 24,35 mmol) liuotettiin kuivaan EtOH:hon (20 ml). Liuosta jäähdytettiin -10°C:een ja lisättiin trie-

tyylifosfonoasetatiliuosta (4,45 ml, 22,41 mmol) kuivassa EtOH:ssa (6 ml) pitämällä lämpötila -5°C:ssa. Reaktioseoksen annettiin saavuttaa 10°C ja sekoitettiin 15 min. Lisättiin (8) -5°C:ssa ja saatua sesota kuumennettiin 60°C:een 18 h.

5 EtOH-määrä haihdutettiin ja saatu massa liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (100 ml) ja pestiin vedellä (3 x 30 ml), suolavedellä (1 x 20 ml), kuivattiin MgSO<sub>4</sub> ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin 5,99 g (9) kirkkaana teen värisenä öljynä, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

10

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-6,63 (m, 7H), (6,83 E:lle ja 6,30 Z:lle), (2s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,18 (m, 3H).

15 Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(4-fluorifenyyli)propionaatti (10)

(10) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle. Raakatuote puhdistettiin kromatografialla (tolueeni), jolloin saatiin (10) (88 % (8):sta) öljynä.

20

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (m, 2H), 6,87 (m, 5H), 4,57 (m, 3H), 3,97 (q, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,07 (t, 3H).

25 2-[2-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(4-fluorifenyyli)-etyyli-2-imidatsoliini (11)

(11) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle.

30 Sp. 107,5-108,5°C.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,22 (m, 2H), 6,88 (m, 5H), 4,48 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,65 (bs, 1H, NH), 3,38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,03 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

<u>C<sub>1</sub>H<sub>1</sub>N<sub>7</sub>FO.1/2 H<sub>2</sub>O</u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Laskettu	71,44	6,32	8,77

5	Havaittu	71,48	6,33	8,38
---	----------	-------	------	------

Esimerkki 3

2-[2-[7-(2,3,5-trimetyylibentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)-  
 10 etyyli]-2-imidatsoliinin, (17), valmistus käyttämällä val-  
 mistusmenetelmää A.

2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydro-7-bentsofuraanikarbonyyliamidi  
 (12)

15 (12) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (2):lle.

Sp. 158,5-160,5°C.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (bs, 1H, CONH<sub>2</sub>),  
 7,02 (s, 1H), 6,00 (bs, 1H, CONH<sub>2</sub>), 5,00 (m) ja 4,47 (m)  
 20 (1H, diastereomeerien pari), 3,40 (m) ja 3,07 (m) (1H, dia-  
 stereomeerien pari), 2,30 (s, 3H), 1,53-1,13 (4dd, 6H, ei  
 voitu osoittaa)

7-syaani-2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani (13)

25

(13) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (3):lle.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (bs, 2H), 4,97 (m) ja 4,45 (m)  
 (1H, diastereomeerien pari), 3,40 (m) ja 3,10 (m) (1H, dia-  
 stereomeerien pari), 2,21 (s, 3H), 1,48-1,07 (4 dd, 6H).

30

2-pyridyyli-[7-(2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]ketoni (14)

35

(14) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (4):lle.  
 (14) puhdistettiin kuulaputkitislauksella (220°C, 0,2 mmHg),  
 jolloin saatiin (14) öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, 1H), 8,03-7,07 (m, 5H),  
4,82 (m) ja 4,30 (m) (1H, diastereomeerien pari), 3,33 (m)  
ja 2,95 (m) (1H, diastereomeerien pari), 2,26 (s, 3H),  
5 1,37-1,12 (4 dd, 6H, ei voitu osoittaa).

Etyyli-3-[7-(2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-  
3-(2-pyridyyli)akrylaatti (15)

10 (15) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (9):lle.  
(15) eristettiin värillisenä öljynä, jota käytettiin ilman  
lisäpuhdistusta.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, 1H), 7,77-6,83 (m, 5H),  
15 6,60 ja 6,40 (2 s, 1H, C=CH), 4,83 (m) ja 4,12 (m) (3H, O-  
CH(CH<sub>3</sub>) ja COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,22 (m) ja 2,95 (m) (1H, CH(CH<sub>3</sub>)),  
2,27 (s) ja 2,12 (s) (3H, aromaatti-CH<sub>3</sub>), 1,43-0,97 (m, 9H,  
O-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

20 Etyyli-3-[7-(2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-  
3-(2-pyridyyli)propionaatti (16)

(16) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.  
(16) puhdistettiin kromatografialla (AcOEt/Heptaani 1.3),  
25 jolloin saatiin (16) öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 7,57-6,73 (m, 5H),  
4,82 (m) ja 4,23 (m) (2H, CH-CH<sub>2</sub>, O-CH-(CH<sub>3</sub>)), 4,02 (q, 2H),  
3,42 (m) ja 4,23 (m) (2H, CH-CH<sub>2</sub>, O-CH-(CH<sub>3</sub>)), 4,02 (q, 2H),  
30 3,42 (m) ja 2,95 (m) (3H, CH-CH<sub>2</sub>, O-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)), 4,00  
(q, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,17 (s, 3H), 1,42-0,98 (m, 9H, O-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>), COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

35 2-[2-[7-(2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-  
(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliini (17)

(17) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle.

Raakatuote puhdistettiin kromatografiolla ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 5 % EtOH  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa). Tuotteessa on kaikki 6 isomeeriä. TLC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 5 % EtOH  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa): yksi täplä.

5 Sp. 110-114°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -asetoni)  $\delta$  8,48 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,84 (bs, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,81 (m, 1,5H,  $\text{CH-CH}_2$ ,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}$ ), 4,28 (sekstetti, 0,5 H,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}$ ), 3,31 (m, 5,5 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH-}(\text{CH}_3)$ ), 2,98 (sekstetti, 0,5 H,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)$ ), 2,77 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,27 (m, 3H,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)$ ), 1,12 (m, 3H,  $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)$ ).

	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	% C	% H	% N
15	Laskettu	73,21	7,62	12,207
	Havaittu	73,53	7,71	12,08

#### Esimerkki 4

20 2-[2-[7-(2,3,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin (23) valmistus käytämällä valmistusmenetelmää A.

25 2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydro-7-bentsofuraanikarbonyyliamidi (18)

(18) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (2):lle. Uudelleenkitetyttiin heptaanista.

30 Sp. 129-130°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,53 (bs, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,97 (bs, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

35 7-syaani-2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani (19)

(19) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (3):lle.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

5 2-pyridyyli-[7-(2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-hetoni (20)

(20) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (4):lle.

10 (20) puhdistettiin kromatografialla (AcOEt/sykloheksaani 1:2).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

15

Etyyli-3-[7-(2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)akrylaatti (21)

(21) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (5):lle.

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (t, 1H), 7,67 ja 7,56 (kaksi t, 1H), 7,28-7,09 (m, 3H), 6,96 ja 6,89 (kaksi s, 2H), 6,71 ja 6,42 (kaksi s, 1H), 4,07 ja 4,00 (kaksi q, 2H), 2,99 ja 2,94 (kaksi s, 2H), 2,26 ja 2,12 (kaksi s, 3H), 1,42 ja 1,35 (kaksi s, 6H), 1,15 ja 1,09 (kaksi t, 3H).

25

Etyyli-3-[7-(2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)propionaatti (22)

(22) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,76 (ds, 2H), 4,79 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4,05 (q, 2H), 3,44 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,98 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,93 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (t, 3H).

35

2-[2-[7-(2,2,5-trimetyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliini (23)

(23) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle.

5

Sp. 80,3-81,4°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (ds, 2H), 4,66 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,42 (bs, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,32 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,95 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,93 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

10

Esimerkki 5

2-[2-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin (7) valmistus käyttämällä valmistusmenetelmää B.

15

2-pyridyyli-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]ketoni (4)

2,3-dihydrobentsofuraani (12,01 g, 100 mmol) sekoitettiin kuivan Bu<sub>2</sub>O:n (200 ml) kanssa. Lisättiin BuLi:n (40 ml 2,5 M liuosta heksaanissa, 100 mmol) ja kuivan Bu<sub>2</sub>O:n (50 ml) seosta tipoittain sekoittaen 5-10°C. Kun lisäys oli lopetettu, annettiin seoksen lämpötilan saavuttaa huoneenlämpötila ja seos upotettiin öljyhauteeseen 90°C:ssa 16 h. Sitten seos jähdytettiin 5°C:een ja lisättiin tipoittain 2-syaanipyridiiniliuosta (10,41 g, 100 mmol) kuivassa Bu<sub>2</sub>O:ssa (50 ml). Sen jälkeen, kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 60 h, hydrattiin reaktioseos jääkylmällä HCl:llä, tehtiin emäkseksi NaOH:lla ja uutettiin EtO<sub>2</sub>:lla. Eetteriuute kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n päällä ja eetteri haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelissä ja tuote kiteytettiin uudelleen EtOH:sta. Saanto: 15 g (79 %) toivottua välituotetta.

20

25

30

Sp. 125-6°C.

$C_{14}H_{11}NO_2$	% C	% H	% N
Laskettu	74,65	4,92	6,22
Havaittu	74,80	4,93	6,21

Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-akrylaatti (5)

10

Natrium (0,92 g, 40 mmol) liuotettiin kuivaan EtOH:hon (30 ml). 5-10°C:ssa lisättiin trietyylifosfonoasettaattia (8,97 g, 40 mmol) natriumetanolaattiliuokseen ja seosta sekoitettiin 5°C:ssa 10 min. Lisättiin (4) (30 mmol) kylmään Wittig-reagenssiliuokseen ja seoksen annettiin saavuttaa huoneenlämpötila. Sen jälkeen, kun oli sekoitettu 20 h, poistettiin liuotin tyhjiössä. Jäännös triturtoitiin vedellä, pH:n ollessa säädetty 7:ksi 4 N:lla HCl:llä ja tämä seos uutettiin kerran Et<sub>2</sub>O:lla. Eetterifaasi heitettiin pois. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 4 N:lla vesipitoisella NaOH:lla ja uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Uutetta ravisteltiin kyllästetyn vesipitoisen NaCl:n kanssa ja kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n päällä. Liuotin poistettiin tyhjiössä, jolloin jäi 8,86 g (100 %) raakatuotetta. TLC silikageelissä (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:9) paljasti kaksi täplää, joiden oletettiin olevan toivotun yhdisteen Z- ja E-isomeerit, vastaavasti.

20

25

Etyyli-3-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-propionaatti (6)

30

(5) (5,9 g, 20 mmol, raakatuote) liuotettiin lämpöiseen EtOH:hon (70 ml, 99 %). Seosta laimennettiin lisää EtOH:lla (70 ml, 99 %) ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Lisättiin 10 % palladiumia hiilellä (300 mg) ja seos hydrattiin ilmakehän paineessa. Vedyn kulutus oli 450 ml. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin jäi 5.65 g (95 %) raakatuotetta. Sen jälkeen, kun oli puhdistettu

35

silikageelissä, saatiin 4,76 g (80 %) saanto haluttua tuotetta.

5 2-[2-[7-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliini (7)

(6) (2,97 g, 10 mmol, raakatuote) sekoitettiin etyleenidiamiinin (6,01 g, 100 mmol (kuivattu, uudelleen tislattu)) kanssa ja seosta palautusjäähdytettiin N<sub>2</sub>-ilmakehässä 24 h. Sitten vesi, EtOH ja ylimäärä etyleenidiamiinista tislattiin pois ilmakehän paineessa N<sub>2</sub>-ilmakehässä. Lopullisen tislausvaiheen aikana lämpöhauteen lämpötila nostettiin 250°C. Yhä N<sub>2</sub>-ilmakehässä tislauspullon annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Lisättiin magnesiumjauhetta (0,24 g, 10 mmol) ja pullon kuumennus aloitettiin uudestaan, tällä kertaa 240°C:een hauteessa, yhä N<sub>2</sub>-ilmakehässä. 2 h kuluttua pullon sisältö tislattiin 0,1 mmHg:ssa. Pullo kuumennettiin noin 300°C:een ja tisle kerättiin kiehumispisteen yläpuolella alueella 206-216°C. Tisle kiteytyi jäähdytettäessä ja kiteytettiin uudelleen asetonista. Saanto: 0,44 g otsikon yhdistettä, (7).

Sp. 145,5-146°C.

	<u>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O</u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
25	Laskettu	73,69	6,53	14,32
	Havaittu	73,65	6,54	14,07

30 Analyttiset tiedot yhtäpitävät vastaavien tietojen kanssa esimerkissä 1.

#### Esimerkki 6

35 2-[2-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin (27) valmistus käyttämällä valmistusmenetelmän C (cf. esimerkki 7) ensimmäistä versiota.

2-pyridyyli-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]ketoni (24)

2,3-dihydrobentsofuraani-5-magnesiumbromidia (85,61 g, 0,36  
 5 M) kuivassa THF:ssä lisättiin tipoittain 2-syaanipyridiinin  
 (28,21 g, 0,28 M) jäähtyneeseen (jäähaude) liuokseen kui-  
 vassa THF:ssä (300 ml). Seoksen annettiin saavuttaa huo-  
 neenlämpötila ja sekoitettiin 24 h. Sitten hydrattiin (5 N  
 10 HCl), tehtiin emäksiseksi (5 N NaOH), uutettiin AcOEt:lla  
 (3 x 150 ml), kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin, jolloin  
 saatiin raaka (24), joka puhdistettiin kromatografiolla (10  
 % AcOEt/tolueneeni) ja kiteytettiin uudelleen Et<sub>2</sub>O:sta. Saanto  
 28,62 g, 35 %.

15 Sp. 67-68°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, 1H), 7,94 (t, 3H), 7,86  
 (dt, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,66 (t, 2H), 3,26  
 (t, 2H).

	<u>C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub></u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
20	Laskettu	74,65	4,92	6,22
	Havaittu	74,93	4,98	6,08

25 3-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)akrylo-  
nitriili (25)

Natrium (1,26 mg, 55 mmol) liuotettiin kuivaan EtOH:hon (50  
 ml). Liuos jäädytettiin -10°C:een ja dietyylisyaanimetyyli-  
 fosfonaattiliuosta (9,41 g, 55 mmol) lisättiin tipoittain  
 30 pitämällä lämpötila -5°C:ssa. Reaktioseoksen annettiin saa-  
 vuttaa 10°C ja sekoitettiin 15 min. (24) (11,26 g, 50 mmol)  
 lisättiin -5°C:ssa ja saatua seosta kuumennettiin palautus-  
 jäädytyslämpötilaan 16 h. EtOH-määrä haihdutettiin ja saa-  
 tu massa liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (150 ml) ja pestiin vedellä  
 35 (3 x 50 ml), suolavedellä (1 x 50 ml), kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ja  
 haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin raaka (25).

(25) puhdistettiin käyttämällä kromatografiaa (AcOEt/Hep-  
taani 1:1) saanto 8,69 g.

Sp. 74-75°C.

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,34  
(t, 2H), 7,21 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,47 (s, 1H, metiini),  
4,66 (t, 2H), 3,28 (t, 2H).

10 3-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)propio-  
nitriili (26)

(26) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (d, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,15  
(m, 3H), 7,03 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,37  
(t, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3,34 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3,16 (t, 2H), 3,05  
(dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ).

20 2-[2-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyy-  
li]-2-imidatsoliini (27)

(26) (0,98 g, 3,90 mmol) sekoitettiin etyleenidiamiinin (4  
ml) ja fosforipentasulfidin (150 mg) kanssa. Seosta kuumen-  
nettiin 80°C:een 20 h. Jäähdyneeseen seokseen lisättiin  
25 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (50 ml) ja seosta sekoitettiin 30 min. Seos uu-  
tettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (3 x 20 ml), kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haih-  
dutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin raaka (27), joka puh-  
distettiin kromatografialla (emäksinen  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 20 % EtOH/  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Saanto 366 mg 32 %.

30

Sp. 127-128°C.

35  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,14  
(d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,53 (t,  
2H), 4,46 (t, 1H), 3,42 (bs, 4H), 3,27 (dd, 1H), 3,15 (t,  
2H), 2,88 (dd, 1H).

$C_{10}H_{11}N_2O$	% C	% H	% N
Laskettu	73,68	6,54	14,33

5	Havaittu	73,32	6,69	13,91
---	----------	-------	------	-------

Esimerkki 7

2-[2-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin, (27), valmistus käyttämällä valmistusmenetelmän C toista versiota (cf. esimerkki 6).

Etyyli-3-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-akrylaatti (28)

15 (28) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (5):lle. Raakatuote käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Etyyli-3-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-propionaatti (29)

20 (29) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,54 (m, 3H), 4,06 (q, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,16 (t, 2H), 2,26 (dd, 1H), 1,14 (t, 3H).

2-[2-[5-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliini (27)

30 (27) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle. (27) puhdistettiin kromatografialla (emäksinen Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 10 % EtOH AcOEt:ssä).

35 Sp. 127,5-128,4°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,50 (t,

2H), 4,44 (t, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,43 (bs, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,27 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,14 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>).

	<u>C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O</u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
5	Laskettu	73,68	6,54	14,33
	Havaittu	73,50	6,67	14,02

Esimerkki 8

10 2-[2-(2-bentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidat-  
soliinin, (32), valmistus käyttämällä valmistusmenetelmää  
D.

15 Etyyli-3-(2-bentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)-akrylaatti  
(30)

(30) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (5):lle.  
 Raakatuote tislattiin ja kiehuminen jakotislauksesta 198°C/  
 0,06 mmHg kerättiin. Tuote kiteytettiin uudelleen Et<sub>2</sub>O:sta.  
 20 Saanto 88 %.

Sp. 88-89°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,59  
 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (s,  
 25 1H), 6,90 (s, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

	<u>C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub></u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
	Laskettu	73,70	5,16	4,78
30	Havaittu	73,89	5,20	4,63

Etyyli-3-(2-bentsofuranyyli)]-3-(2-pyridyyli)propionaatti  
(31)

35 (31) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.  
 Raakatuote puhdistettiin kromatografiolla (10 % AcOEt  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa). Saanto 90 %.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 1,17 (t, 3H).

2-[2-(2-bentsofuranyyli)-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliini (32)

(32) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle. Raakatuote puhdistettiin kromatografiolla (emäksinen Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20 % i-PrOH AcOEt:ssä). Uudelleenkiteytettiin AcOEt:stä. Saanto 38 %.

Sp. 109-111,6°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,47 (bs, 5H, NH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,25 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H).

20

<u>Cl<sub>4</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O</u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Laskettu	73,21	7,62	12,20

Havaittu	73,53	7,71	12,08
----------	-------	------	-------

25

Esimerkki 9

2-[2-[7-(5-kloori-2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin, (38), valmistus käyttämällä valmistusmenetelmää E.

30

5-kloori-2,3-dihydrobentsofuraani (33)

5-klooribentsofuraani (2 g, 13,11 mmol) kuivassa EtOH:ssa (20 ml) hydrattiin 10 %:n Rh/C (251 mg) katalyytin päällä huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa. Kun H<sub>2</sub>-absorptio lakkasi, katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroidiin tyhjiössä, jolloin saatiin 1,84 g (91 %) (33):a värit-

35

tömänä kiintoaineena.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,00 (d, 2H,  $J=8,53$  Hz), 6,62 (d, 1H,  $J=8,53$ ), 4,5 (t, 2H), 3,11 (t, 2H).

5

5-kloori-7-bromi-2,3-dihydrobentsofuraani (34)

Sekoitettuun (33)-liuokseen (1,84 g, 11,93 mmol) etikkahapossa (10 ml)  $0^\circ\text{C}$ :ssa lisättiin hitaasti bromiliuosta (1,24 ml, 24 mmol) etikkahapossa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4,5 h. Lisättiin 10 % natriumtio-sulfaattiliuosta (70 ml) ja seosta sekoitettiin 10 min. Koko liuotin määrä haihdutettiin tyhjiössä. Saatu öljy liuotettiin eetteriin (50 ml), pestiin vedellä (20 ml), kyllästetyllä  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 15 ml), suolavedellä (1 x 15 ml), kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 2,55 g (92 %) (34):a öljynä.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,21 (t, 2H).

20

2-pyridyyli-[7-(5-kloori-2,3-dihydrobentsofuraanyyli)]ketoni (35)

25 2-syaanipyridiiniliuokseen (3,53 ml, 36,24 mmol) kuivassa THF:ssä (15 ml)  $0^\circ\text{C}$ :ssa lisättiin hitaasti 5-kloori-2,3-dihydrobentsofuranyyli-7-magnesiumbromidiliuosta (n. 32,95 mmol, tehty (34):stä ja Mg:sta (921,1 mg) kuivassa THF:ssä) (50 ml) pitämällä lämpötila alle  $10^\circ\text{C}$ . Saatua seosta palautusjäähdytettiin 2 h, jäähdytettiin  $-5^\circ\text{C}$ :een, lisättiin 5 N HCl:ää (100 ml) ja seosta palautusjäähdytettiin 2 h. Vesi/THF-faasi uutettiin eetterillä (2 x 80 ml), neutraloitiin 5 N:lla NaOH:lla (n. 100 ml) ja uutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (4 x 80 ml). Yhdistetyt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -faasit pestiin vedellä (2 x 50 ml),  
 30 suolaliuoksella (60 ml), kuivattiin  $\text{MgSO}_4$  ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin (35) (6,04 g, 71 %) vihreinä kiteinä. (35) puhdistettiin kromatografialla (10 % AcOEt

35

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa), jolloin saatiin (35) 3,25 g (38 %) oranssina kiintoaineena. Uudelleenkiteyttäminen EtOH:sta antoi analyttisesti puhtaan näytteen.

5 Sp. 139-140°C.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, 1H), 8,03-7,23 (m, 5H), 4,55 (t, 2H), 3,17 (t, 2H).

	<u>C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>NClO<sub>2</sub></u>	% C	% H	% N	% Cl
10	Laskettu	64,75	3,89	5,39	13,65
	Havaittu	64,68	3,94	5,32	13,69

15 Etyyli-2-pyridyyli-[7-(5-kloori-2,3-dihydrobentsofuraanyli)]akrylaatti (36)

(36) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (9):lle. (36) eristettiin värittömänä öljynä, käytettiin ilman lisäpuhdistusta. TLC silikageelissä (AcOEt/Heptaani 1:1) 20 paljasti kaksi täplää, joiden oletettiin olevan (36):n Z- ja E-isomeerit.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,87 ja 6,60 Z ja E (2 s, 1H, C=CH), 4,53 (q, 2H), 25 4,02 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 1,1 (q, 3H).

Etyyli-2-pyridyyli-[7-(5-kloori-2,3-dihydrobentsofuraanyli)]propionaatti (37)

30 (36) (6,84 g, 20,734 mmol) kuivassa EtOH:ssa (150 ml) hydrattiin 10 %:n Rh/C (1,5 g) katalyytin päällä huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa. Kun H<sub>2</sub>-absorptio lakkasi, katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin tyhjiössä, jolloin saatiin 6,32 g öljyä, joka puhdistettiin 35 kromatografiolla (5 % AcOEt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa) antaen (37) 4,89 g (71 %) öljynä.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,07 (m, 4H), 4,7 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 4,51 (t, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,37 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3,10 (t, 2H), 2,91 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 1,10 (t, 3H).

5

2-[2-[7-(5-kloori-2,3-dihydrobentsofuraanyyli)]-2-(2-pyridyyli)-etyyli]-2-imidatsoliini (38)

(38) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle.

10 (38) puhdistettiin kiteyttämällä (asetoni).

Sp. 150,5-151,7°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (d, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,69 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 4,57 (t, 2H), 3,58 (bs, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3,27 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3,17 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ).

15

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ClO}$	% C	% H	% N	% Cl
Laskettu	65,94	5,55	12,82	10,81
Havaittu	65,88	5,64	12,512	10,80

20

#### Esimerkki 10

25 2-[2-[7-(5-metoksi-2-metyylibentsofuranyyli)]-2-(2-pyridyyli)etyyli]-2-imidatsoliinin, (42), valmistus käytettävällä valmistusmenetelmää F.

#### 2-pyridyyli-[7-(5-metoksi-2-metyylibentsofuranyyli)]ketoni (39)

30

35 5-metoksi-2-metyylibentsofuraani-7-karbonyylikloridin sekoitettuun liuokseen (4,36 g, 19,40 mmol) kuivassa DMF:ssä (40 ml) lisättiin 2-trimetyylisilyylipyridiiniä (2,94 ml, 19,40 mmol) ja t-BuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>:ta (450 mg, 4,01 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 48 h. Liuotin poistettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :een (100 ml), mikä pestiin vedellä (3 x 40 ml), kuivattiin  $\text{MgSO}_4$  ja

haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 5,43 g ruskeata öljyä, > 100 %.

5 Öljyn puhdistus tehtiin kromatografialla yhdessä raakatuotteen kanssa seuraavasta esimerkistä.

2-pyridyyli-[7-(5-metoksi-2-metyyllibentsofuranyyli)]ketoni (39)

10 5-metoksi-2-metyyllibentsofuraani-7-karboksyylihappoanhydridin sekoitettuun liuokseen (8,57 g, 21,73 mmol) kuivassa DMF:ssä (80 ml) lisättiin 2-trimetyyllisilylipyridiiniä (1,64 ml, 10,87 mmol) ja t-BuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>:ta (225 mg, 2,0 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 100°C:ssa 28 h. Liuotin pois-

15 tettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (180 ml), mikä pestiin vedellä (1 x 60 ml), kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>:lla (2 x 60 ml), kuivattiin MgSO<sub>4</sub> ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 7,46 g ruskeata kiteistä massaa, joka uutettiin EtOH:lla. EtOH:n haihdutus tyhjiössä jätti

20 raakaa (39):ää 4,17 g ruskeana öljynä. Yhdistettyjen öljyjen puhdistus kromatografialla (5 % AcOEt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa) tuotti 3,95 g (39) vihreänä öljynä, joka seisottuaan kiteytyi pitkiksi neuloiksi, mutta liuoksessa muuttui tummaksi/mustaksi.

25

Yhdiste varastoitiin pimeässä tai käytettiin heti.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,68 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,60

30 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etyyli-2-pyridyyli-[7-(5-metoksi-2-metyyllibentsofuranyyli)]akrylaatti (40)

35 (40) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (9):lle. (40) eristettiin hieman värillisenä öljynä, käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

TLC silikageeli (AcOEt/Heptaani 1:1) paljasti kaksi täplää, joiden oletettiin olevan (40):n Z- ja E-isomeerit.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, 1H), 7,79-7,09 (m, 3H),  
 5 7,29 ja 7,03 (kaksi s, 1H, Z ja E metiini), 6,89 (dd, 1H, H4 tai H6 Bf:ssä), 6,58 ja 6,33 (kaksi dd, 1H, H4 tai H6 Bf:ssä), 6,26 (s, 1H), 4,05 (dq, 2H), 3,75 ja 3,65 (kaksi s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,36 ja 2,26 (kaksi s, 3H).

10 Etyyli-3-[7-(5-metoksi-2-metyylibentsofuranyyli)-3-(2-pyridyyli)-propionaatti (41)]

(41) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (6):lle.  
 (41) puhdistettiin kromatografiolla (AcOEt/Heptaani 1:1),  
 15 jolloin saatiin (41) öljynä.

<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,19  
 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,61 (d,  
 1H), 6,19 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,96 (q, 2H), 3,68  
 20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,98 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,35 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

25 2-[2-[7-(5-metoksi-2-metyylibentsofuraanyyli)]-2-(2-pyridyyli)-etyyli]-2-imidatsoliini (42)]

(42) valmistettiin samalla lailla kuin kuvattiin (7):lle.  
 (42) puhdistettiin kiteyttämällä (asetoni).

Sp. 144-145°C.

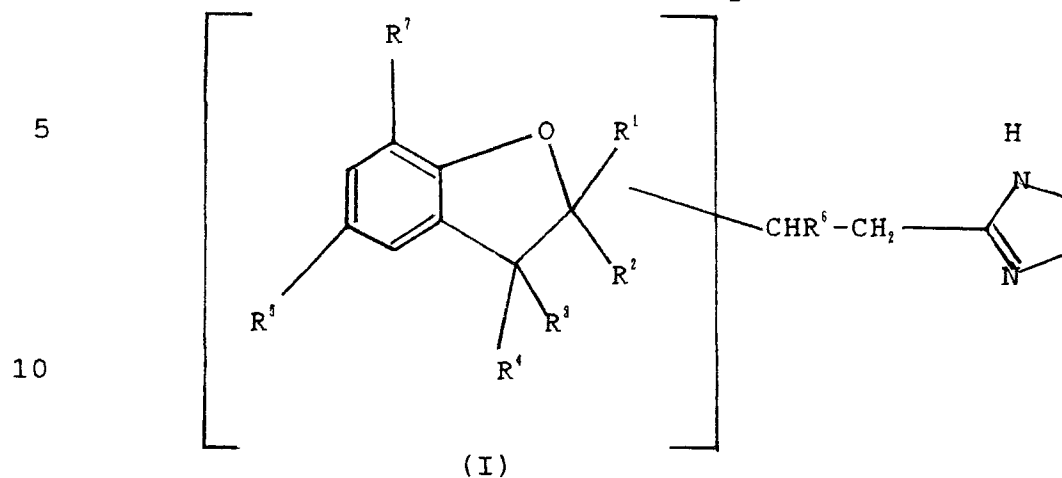
30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 7,53 (dt, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4,59 (bs, 1H, NH), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,63 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,43 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,20 (bs, 2H), 3,03 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

35

	<u>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></u>	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
	Laskettu	71,61	6,32	12,53
<hr/>				
5	Havaittu	71,64	6,43	12,31

Patenttivaatimukset

1. Yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste:



15

missä  $R^1$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi tai sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas;  $R^2$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi tai  $R^2$  yhdessä  $R^1$ :n kanssa edustaa lisäsidosta;  $R^3$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, fluori, kloori tai bromi, fenyylili tai fenyylili substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista ja kloorista,  $C_{1-4}$ -alkyylistä (esim. metyyli),  $C_{1-4}$ -alkoksista (esim. metoksisista), tai  $R^3$  yhdessä  $R^2$ :n edustaa lisäsidosta;  $R^4$  on vety,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, fluori, kloori, bromi, fenyylili tai fenyylili substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista ja kloorista,  $C_{1-4}$ -alkyylistä (esim. metyyli),  $C_{1-4}$ -alkoksista (esim. metoksisista);  $R^5$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, hydroksi, fenyylili, jonka on vaihtoehtoisesti metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla substituoitu tai  $R^5$  on sidos sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas;  $R^6$  on fenyylili, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla tai  $R^6$  on 2-pyridyyllillä, 3-pyridyyllillä tai 4-pyridyyllillä, edullisesti 2-pyridyyllillä, jokaisessa pyridyylliryhmässä vaihtoehtoisesti

20

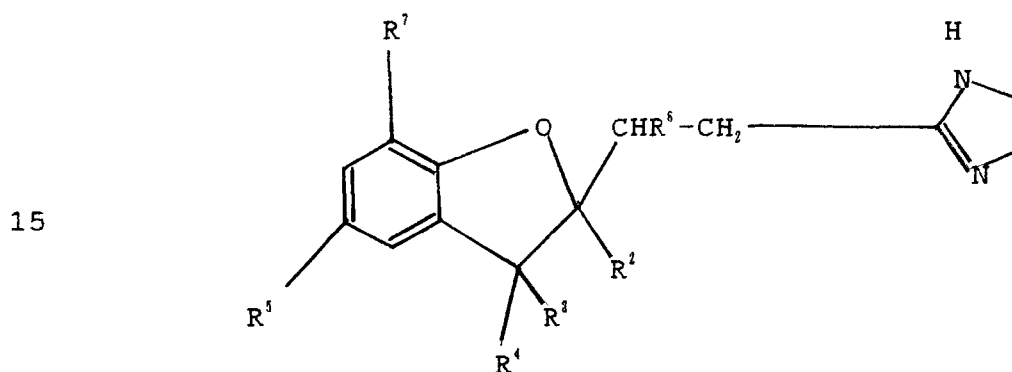
25

30

35

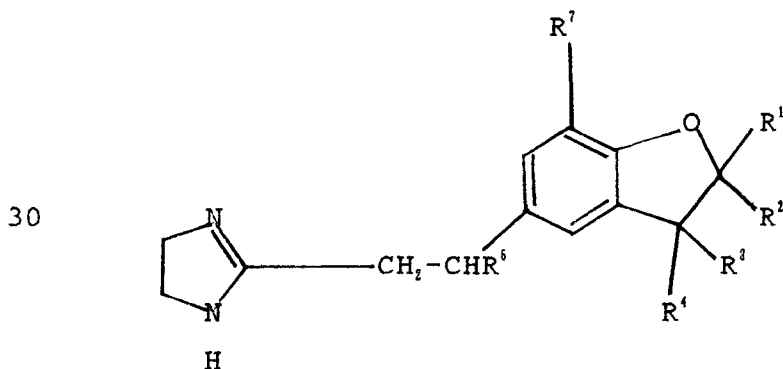
ollen  $C_{1-4}$ -alkyyli-substituentti (edullisesti metyyli);  $R^7$  on vety, fluori, kloori, bromi,  $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, hydroksi, fenyyli, jonka on vaihtoehtoisesti metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla substituoitu tai  $R^7$  on sidosaivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas, sisältäen sen stereoisomeerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (VIII):



20 missä  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on kuvattu, paitsi että  $R^5$  ja  $R^7$  eivät voi edustaa sidosta sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas.

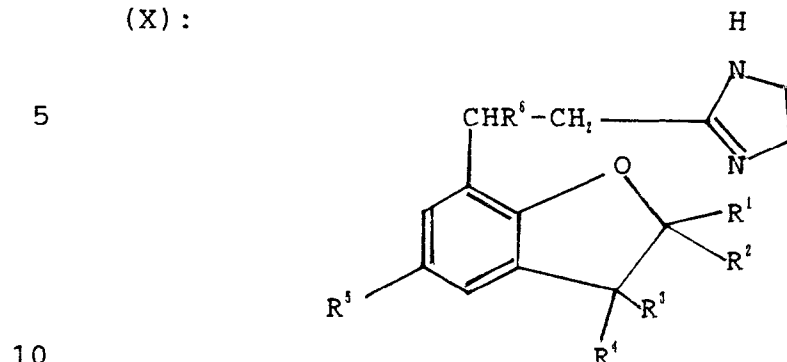
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (IX):



(IX)

35 missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^7$  ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on kuvattu, paitsi että  $R^1$  ja  $R^7$  eivät voi edustaa sidosta sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (X):



missä R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on kuvattu, paitsi että R<sup>1</sup> ja R<sup>5</sup> eivät voi edustaa sidosta sivuketjuun, jossa on imidatsoliinirengas.

15

5. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten 1, 3 tai 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>1</sup> on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai C<sub>1-4</sub>-alkoksi.

20

6. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>2</sup> on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai C<sub>1-4</sub>-alkoksi.

25

7. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>2</sup> yhdessä R<sup>3</sup>:n kanssa edustaa lisäsidosta.

30

8. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>3</sup> on vety, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, fluori, kloori, bromi, fenyyli tai fenyyli substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista ja kloorista, C<sub>1-4</sub>-alkyylistä (esim. metyyli), C<sub>1-4</sub>-alkoksista (esim. metoksista).

35

9. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>4</sup> on vety, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, fluori, kloori, bromi, fenyyli tai

fenylyli substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista, kloorista, C<sub>1-4</sub>-alkyylistä (esim. metyyli), C<sub>1-4</sub>-alkoksista (esim. metoksista).

5

10. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten 1, 2 tai 4-9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>5</sup> on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, hydroksi tai fenylyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla.

10

11. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>6</sup> on fenylyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla.

15

12. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten 1-10 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>6</sup> on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli tai 4-pyridyyli, edullisesti 2-pyridyyli, jokaisessa pyridyyli-ryhmässä ollen vaihtoehtoisesti C<sub>1-4</sub>-alkyyli-substituentti.

20

13. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten 1-3 tai 5-12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R<sup>7</sup> on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, hydroksi tai fenylyli, jonka on vaihtoehtoisesti substituoitu metyyllillä, metoksilla, fluorilla tai kloorilla.

25

14. Farmaseuttinen koostumus, jossa on minkä tahansa edellä olleen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste.

30

15. Minkä tahansa edellä olleiden patenttivaatimusten 1-13 mukaisen yhdisteen käyttäminen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi tyyppi 2 sokeritaudin käsittelyä varten.

35



