



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61123

(13) C2

(51) 7 C07D209/42,307/84,A61K31/40,31/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРОЛОАМІДІВ І ФУРАНОАМІДІВ

1

2

(21) 2000052681

(22) 21 10 1998

(24) 17 11 2003

(86) PCT/IB98/01672, 21 10 1998

(31) 60/065,422

(32) 13 11 1997

(33) US

(31) 60/074,266

(32) 10 02 1998

(33) US

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Реган Джон Ентоні, US, Маковські Тереза Вудалл, US, Ам Енде Девід, US, Кліффорд Памела Джейн, US, Янг Грегорі Рендолл, US, Конрад Елісон Кей, US, Ейсенбейс Шейн Аллен, US, Кволпіч Джордж Джозеф, US, Аллен Дуглас Джон, US

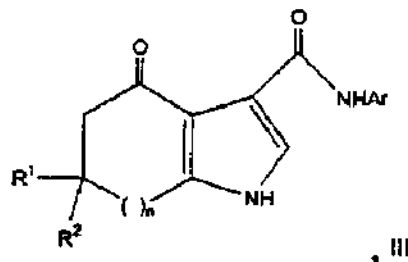
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК, US

(56) WO 9734870

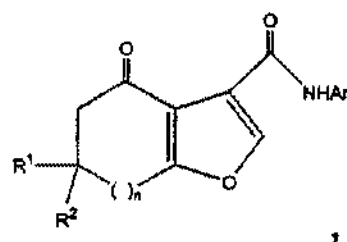
RU 2167151

RU 2125989

(57) 1. Спосіб одержання піролоамідів формули III

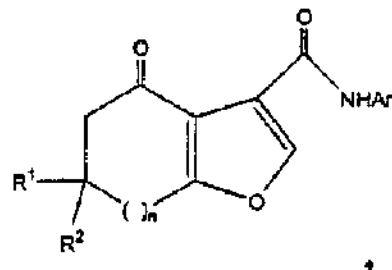


в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_6$ алкілу, і Ar є фенілом або гетероциклом, або фенілом або гетероциклом заміщеним до трьох замісників вибраних з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_1$ - $C_6$ алкенілу,  $C_1$ - $C_6$ перфторалкілу,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ перфторалкокси, F, Cl, Br,  $-O-(CH_2)_k-O-$  або  $-(CH_2)_mNR^1R^2$ , або Ar є 4-(N-метил-N-трет-бутилкарбоксіамінометил)фенілом, де n є цілим числом від 0 до 2, m є цілим числом від 0 до 6, і k дорівнює 1 або 2, під час якого здійснюють реакцію сполуки формули I

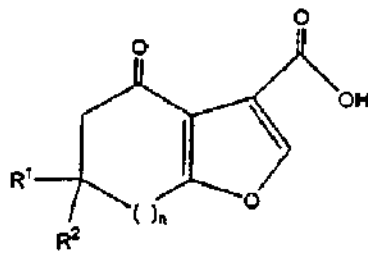


в якій  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, n, m і k є такими як було визначено раніше, з надлишком джерела амонію в реакційно інертному розчиннику при підвищеній температурі до повного завершення реакції одержання сполуки формули III

2. Спосіб одержання фураноамідів формули I



в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_6$ алкілу, і Ar є фенілом або гетероциклом, або фенілом або гетероциклом заміщеним до трьох замісників вибраних з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_1$ - $C_6$ перфторалкілу,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ перфторалкокси, F, Cl, Br,  $-O-(CH_2)_k-O-$  або  $-(CH_2)_mNR^1R^2$ , або Ar є 4-(N-метил-N-трет-бутилкарбоксіамінометил)фенілом, де n є цілим числом від 0 до 2, m є цілим числом від 0 до 6, і k дорівнює 1 або 2, під час якого здійснюють 1) реакцію сполуки формули II



(13) C2

(11) 61123

(19) UA

з надлишком хлорангідриду кислоти або ангідридом в реакційно інертному розчиннику, що містить надлишок кислотного акцептора до повного завершення реакції,

2) додавання еквівалентної кількості  $\text{NH}_2\text{-Ar}$  до розчину стадії 1 і витримання до повного завершення реакції

3 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $\text{Ar}$  вибирають з групи, що містить 2-фтор-4-метоксифеніл, 4-( $N$ -метил- $N$ -трет-бутилкарбоксиамінометил)феніл, 4-етоксифеніл або 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-пиридил або 3-пиридил, 6-(2-гідроксietокси)-3-пиридил і бензо[1,3]діоксол-5-іл

4 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $n$  дорівнює 2 і  $R^1$  та  $R^2$  обидва є воднем

5 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $n$  дорівнює 1 і  $R^1$  та  $R^2$  обидва є метилом

6 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $n$  дорівнює 1 і  $R^1$  та  $R^2$  обидва є воднем

7 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $n$  дорівнює нулю і  $R^1$  та  $R^2$  обидва є воднем

8 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $n$  дорівнює 1,  $R^1$  є метилом і  $R^2$  є воднем

9 Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $\text{Ar}$  є 4-( $N$ -метил- $N$ -трет-бутилкарбоксиамінометил)фенілом, при якому додатково здійснюють реакцію продукту згідно з пунктом 1 з водою в присутності кислоти

10 Спосіб згідно з пунктом 2, в якому згаданим хлорангідридом кислоти є етилхлорформіат

11 Сполука вибрана з групи, що містить

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4 $H$ -циклогепта[ $b$ ]фуран-3-карбонову кислоту,

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4 $H$ -циклогепта[ $b$ ]фуран-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід,

6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід,

трет-бутиловий естер 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-

карбоніл)аміно]бензилметилкарбаминової кислоти, 4-оксо-5,6-дигідро-4 $H$ -циклопента[ $b$ ]фуран-3-карбонової кислоти (4-етоксифеніл)амід,

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4 $H$ -циклогепта[ $b$ ]фуран-3-карбонової кислоти бензо[1,3]діоксол-5-іламід,

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4 $H$ -циклогепта[ $b$ ]фуран-3-карбонової кислоти (4-метоксифеніл)амід,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (4-фторфеніл)амід,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти пиридин-4-іламід,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти пиридин-3-іламід і

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти [6-(2-гідроксietокси)пиридин-3-іл]амід

12 Трет-бутиловий естер 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1 $H$ -індол-3-

карбоніл)аміно]бензилметилкарбаминової кислоти

Цей винахід стосується способу синтезу нових заміщених піролкарбоксамідів, які селективно зв'язують ГАБК рецептори. Цей винахід також стосується проміжних продуктів для синтезу таких сполук. Сполуки, що зв'язують ГАБК рецептори використовуються при лікуванні неспокою, захворювань сну та припадків, передозування при прийомі похідних бензодіазепіну і підсиленій настороженості.

Опис попереднього рівня техніки

$\gamma$ -Амінобутанова кислота (ГАБК) є одним із основних інгібіторів амінокислотного перетворення у мозку ссавців. Понад 30 років пройшло з того часу, коли була встановлена її присутність у мозку (Roberts & Frankel, J Biol Chem 187 55-63, 1950, Udenfriend, J Biol Chem 187 65-69, 1950). З того часу, багато зусиль було витрачено на дослідження впливу ГАБК на етіологію припадків, захворювань сну, неспокою і пізнавальну здатність (Tallman & Gallager, Ann Rev Neuroscience 8 21-44, 1985). Широко розповсюджений у мозку ссавців, але не всюди в однаковій кількості, ГАБК, як вважають деякі, відповідає за передачу приблизно 30% синаптичних сигналів у мозку. В більшості регіонах мозку, ГАБК виступає в якості місцевого інгібітору нейронів і тільки в двох регіонах ГАБК виступає в якості більш довгих проєкцій. ГАБК займає проміжне положення в багатьох процесах, шляхом участі в комплексах протеїнів локалізованих, як у клітинах тіла, так і у нервових закінченнях, що є так званими ГАБКА рецепторами. Пост-

синаптична відповідь на ГАБК встановлюється шляхом зміни хлоридної провідності, що в основному, але не завжди, приводить до гіперполяризації клітин. Недавні дослідження показали, що комплекси протеїнів, що залежать від постсинаптичної ГАБК відповіді є основними місцем дії ряду структурно незалежних сполук, здатних до модифікації постсинаптичної відповіді на ГАБК. В залежності від виду взаємодії, ці сполуки здатні проявляти деякий спектр активності (або седативну, анксиолітичну і антиконвульсивну, або пригнічуючу, викликаючи виникнення припадків і неспокою).

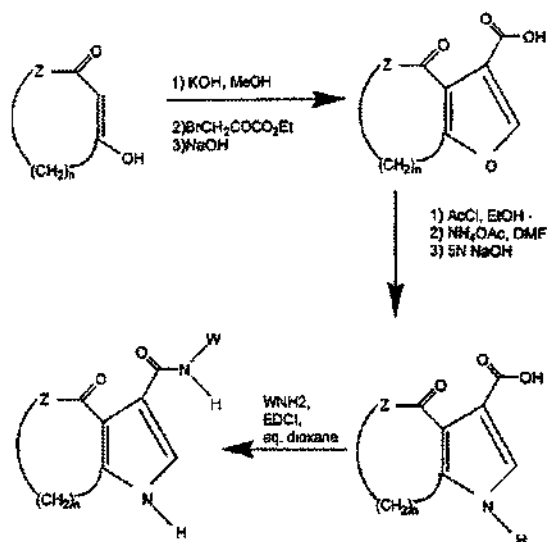
1,4-Бензодіазепіни входять до складу великої кількості широко використовуваних у світі ліків. Серед пропонуємих у продажу бензодіазепінів слід відмітити хлордіазепоксид, діазепам, флуазепам і триазопам. Ці сполуки широко використовуються в якості анксиолітиків, седативних гіпнотиків, мускульних релаксантів і антиконвульсивних агентів. Ряд цих сполук, надзвичайно сильні лікарські засоби, така висока активність доводить високу близькість і специфічність при їх дії на індивідуальні рецептори. Початкові електророзіологічні дослідження показали, що бензодіазепіни в основному діють як агенти, що підвищують ГАБКерпічність інгібування. Бензодіазепіни здатні підвищувати пресинаптичне інгібування моносинаптичного черевинно-коренного рефлексу, ГАБК-викликану дію (Schmidt et al., 1967, Arch Exp Path Pharmacol 258 69-82). Всі наступні електрофізіологічні дослідження (опубліковані Tallman et al. 1980,

Science 207 274-81, Haefley et al, 1981, Handb Exptl Pharmacol 33 95-102) в основному стосувались цих дослідів, і в середині 1970х, була досягнута домовленість серед електорофізіологістів, що бензодіазепіни можуть підвищувати активність ГАБК

Вивчення "рецепторів" бензодіазепіну і наступний опис природи взаємодії між ГАБК і бензодіазепінами, показало, що динамічно важливі взаємодії бензодіазепіну з різноманітними нейротрансмітерними системами повинні в більшій частині випадків підвищувати здатність ГАБК до модифікації цих систем. Кожна модифікована система, в свою чергу, може бути зв'язана з вираженою поведінкою

Дослідження природи механізмів цієї залежної взаємодії демонструється високою спорідненістю бензодіазепіну до зв'язування (рецептора). Такі рецептори присутні в ЦНС усіх хребетних тварин, що філогенетично новіші за кісткових риб (Squires & Braestrup 1977, Nature 166 732-34, Mohler & Okada, 1977, Science 198 854-51, Mohler & Okada, 1977, Br J Psychiatry 133 261-68). Використовуючи при лікуванні діазепам і різноманітні інші сполуки було продемонстровано, що ці бензодіазепіни зв'язують місця, що виконують в більшості випадків функції фармакологічних рецепторів, причому зв'язують ці місця in vitro швидко, зворотно, стереоспецифічно і повністю. Найбільш важливо, що продемонстроване високе значення кореляції між здатністю бензодіазепінів при заміні на діазепам при зв'язуванні місць і дії в деяких тваринних тестах на поведінку, що прогнозують активність бензодіазепіну (Braestrup & Squires 1978, Br J Psychiatry 133 261-68). Рівень терапевтичних доз їх лікарських препаратів може також корелюватись в залежності від активності рецептору (Tallman et al 1980, Science 207 274-281).

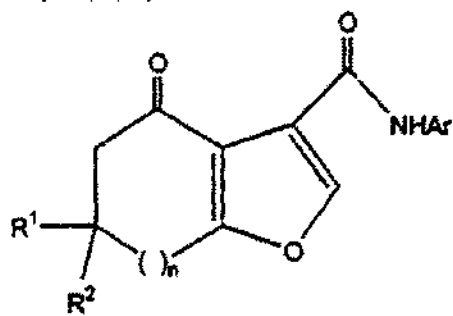
Деякі заміщені піролкарбоксаміди, які використовуються в якості лігандів ГАБК мозкових рецепторів описані в патенті US 5484944, який включений в цей опис в якості посилання. Ці сполуки можуть бути одержані за схемою показаною нижче



в якій Z є N-R або атомом вуглецю заміщеним R групою, і W є, необов'язково, заміщеним ароматичним

тичним кільцем. Опис винаходу

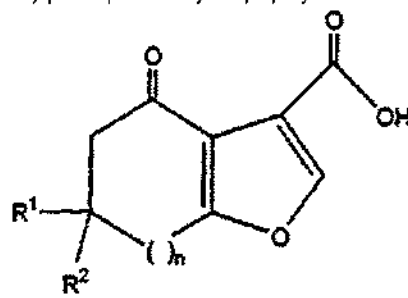
Цей винахід стосується способу одержання сполуки формули



в якій R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно вибирають з водню і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, і Ar є фенілом або гетероциклом, або фенілом або гетероциклом заміщеним або ні до трьох замісників вибраних з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>перфторалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>перфторалкокси, F, Cl, Br, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-O- або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, де

n знаходиться в інтервалі від 0 до 2,  
m знаходиться в інтервалі від 0 до 6, і  
k знаходиться в інтервалі від 1 до 2,  
який включає

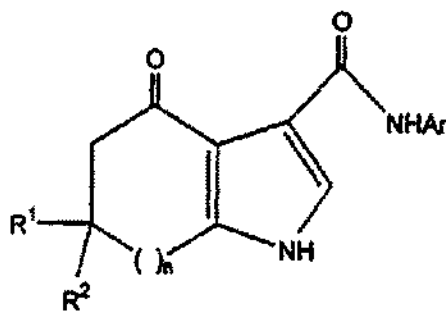
1) реакцію сполуки формули



з надлишком хлорангідриду кислоти або англідом в реакційне інертне розчиннику, що містить надлишок кислотного акцептору, до повного завершення реакції,

2) додавання еквівалентної кількості NH<sub>2</sub>-Ar до розчину стадії 1 і витримання до повного завершення реакції

Цей винахід також стосується способу одержання сполуки формули



який включає

реакцію сполуки формули II з надлишком джерела амонію в реакційне інертне розчиннику при підвищеній температурі до повного завершення реакції

Цей винахід також стосується способу одержання

жання сполуки формули III

в якій Ar є 2-фтор-4-метоксифенілом, 4-(N-метил-N-t-бутилкарбоксиаміно-метил)фенілом, 4-етоксифенілом або 4-метоксифенілом, 4-фторфенілом, 4-піридиллом або 3-піридиллом, 6-(2-гідроксиетокси)-3-піридиллом, бензо[1,3]діоксол-5-ілом

Цей винахід також стосується способу одержання сполуки формули I, в якій n дорівнює 2 і R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є воднями, n дорівнює 1 і R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилами, n дорівнює 1 і R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є воднями, n дорівнює нулю і R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є воднями, і n дорівнює 1, R<sup>1</sup> є метилом і R<sup>2</sup> є воднем

В іншому аспекті цей винахід стосується сполуки формули I, яка є

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклопента[b]фуран-3-карбоною кислотою, 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклопента[b]фуран-3-карбоною кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амідом, 6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоною кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амідом, 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоніл)аміно]бензилметил-карбаминової кислоти третбутиловим естером, 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоніл)аміно]бензилметилкарбаминової кислоти третбутиловим естером, 4-оксо-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-3-

карбоною кислоти (4-етоксифеніл)-амідом,

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклопента[b]фуран-3-карбоною кислоти бензо[1,3]діоксол-5-іламідом,

4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклопента[b]фуран-3-карбоною кислоти (4-метокси-феніл)амідом,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоною кислоти (4-фтор-феніл)амідом,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоною кислоти піридин-4-іламідом,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоною кислоти піридин-3-іламідом,

6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоною кислоти [6-(2-гідрокси-етокси)піридин-3-іл]амідом, і

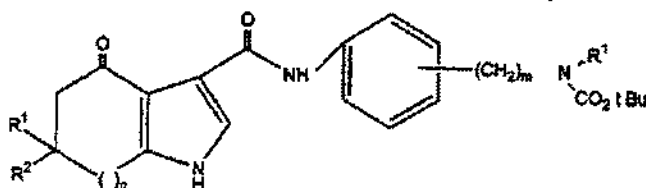
4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоною кислоти (4-метиламінометил-феніл)амідом

Цей винахід також стосується проміжних сполук

(4-нітробензил)метилкарбаминової кислоти третбутилового естеру, і

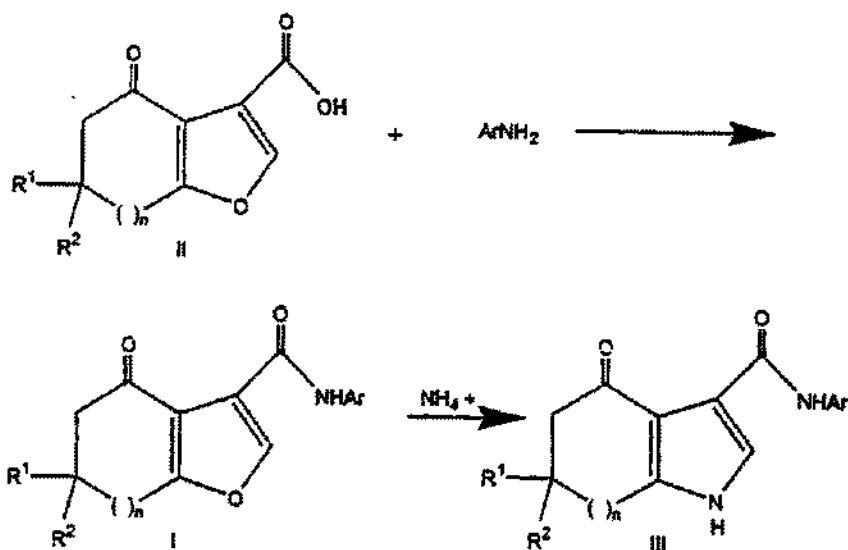
(4-амінобензил)метилкарбаминової кислоти третбутилового естеру

Цей винахід також стосується способу одержання сполуки формули III, в якій Ar є заміщенням -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHR<sup>1</sup>, який включає взаємодію сполуки формули



з водою в присутності кислоти

Спосіб цього винаходу показаний на схемі нижче



на якій Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і n такі, як зазначено вище

Сполуки формули II легко одержуються реакцією прийнятного 1,3-дикетону з естером галогенірувальної кислоти, переважно етилбромпірува-

том, як описано в патенті US № 5484944 і загальній методиці А Прикладу 1 представленого винаходу

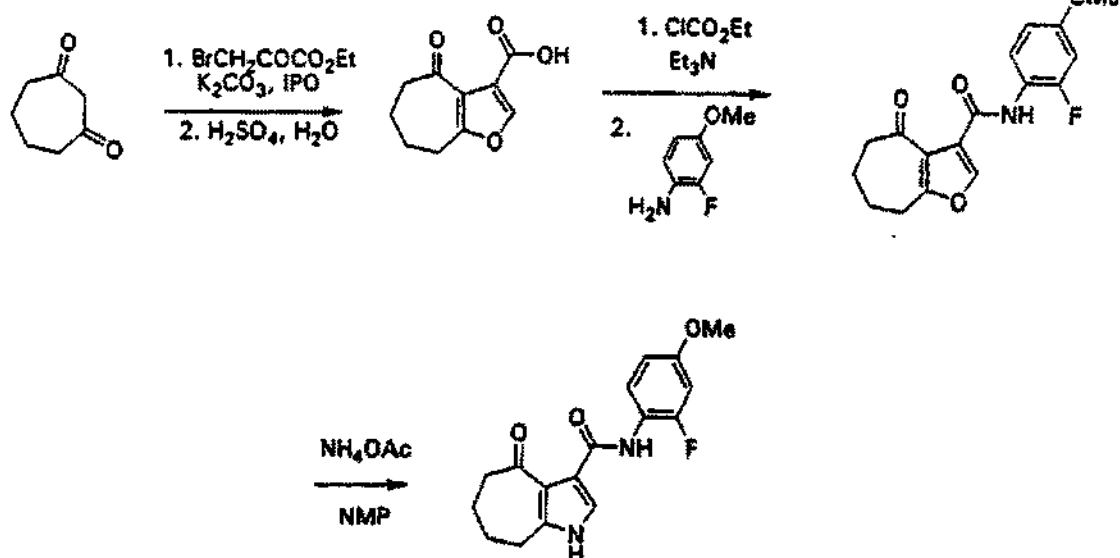
Сполука I одержується з сполуки II шляхом

перетворення карбоксильної групи сполуки I у змішаний ангідрид і потім у карбоксанлід за допомогою реакції ангідриду з вибраним аніліном, в присутності основи. Реакцію переважно проводять в реакційно-інертному розчиннику при підвищеній температурі без виділення проміжного ангідриду.

Будь який хлорангідрид або ангідрид може бути використаний для одержання змішаного ангідриду, переважним реагентом є етилхлорформіат.

Вищезгадана реакція показана в загальній методиці В Прикладу 1 нижче.

Перетворення сполуки I у кінцевий продукт (сполуку III) здійснюється за допомогою реакції сполуки I з сіллю амонію в реакційно-інертному розчиннику при підвищеній температурі, що забезпечує протікання реакції за прийнятний час. Полярним реакційно-інертним розчинником є будь який придатний розчинник, переважно N-метилпіролідіон. Зручним джерелом іону амонію є ацетат амонію.



4-Оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонова кислота

Загальна методика А (дикетон у фуранкарбонову кислоту)

Циклогептан-1,3-діон (22,1г, 174ммоль) розчиняли в 176мл ізопропанолу і охолоджували до 0°C. Додавали етилбромпіруват (21,9мл, 174ммоль), і потім K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,2г, 175ммоль). Розчин потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували 16 годин. Додавали 220 мл води і розчин екстрагували чотири рази дихлорметаном по 110 мл. Об'єднані органічні екстракти потім промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і концентрували одержуючи оранжево-коричневе масло. Додавали 220мл 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчин нагрівали при 85°C на масляній бані протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчин екстрагували двома порціями дихлорметану по 220мл. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і концентрували одержуючи 37,2г оранжево-

Ця методика показана в загальній методиці С Прикладу 1 нижче.

Кваліфікований спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що вихідні матеріали можуть змінюватися і можуть бути використані додаткові стадії для одержання сполук, включених в представлений винахід, як продемонстровано наступними Прикладами В. Будь якому випадку може знадобитися захист деяких реакційних функціональних груп для забезпечення протікання деяких наступних перетворень. В основному необхідні для такого захисту групи очевидні спеціалістам в галузі - органічна хімія, також як і умови необхідні для видалення таких груп.

Винахід надалі ілюструється наступними Прикладами, які не повинні розглядатися як такі, що обмежують винахід рамками або сутністю методик описаних в них.

Приклад 1

коричневої твердої речовини. Цей неочищений продукт гранулювали з 170мл метил-1-бутилового етеру, нагрівали приблизно при температурі кипіння 30хв і потім перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Після фільтрування одержували продукт у вигляді майже-білої твердої речовини, 14,6г (75ммоль, 43% вихід по дикетону).

<sup>1</sup>H ЯМР (COCl<sub>2</sub>) 8,07 (с, 1H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,05-1,93 (м, 4H)

МС(Cl) 195(M+1,100)

4-Оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід

Загальна методика В (фуранкарбонову кислоту у фуранкарбоксамід)

Розчин фуранової кислоти з Методики А (7,65г, 39,4ммоль) розчиняли в 80мл дихлорметану і охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (7,1мл, 51ммоль) і потім етилхлорформіат (4,5мл, 47ммоль). Через 20 хв декількома маленькими порціями додавали 2-фтор-4-метоксианілін (5,56г,

39,4ммоль) Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 5 годин Реакційну суміш обробляли розчиняючи в дихлорметані, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над  $MgSO_4$  Фільтрували і концентрували одержуючи 15,0г майже білої твердої речовини, яку гранулювали з 100 мл метил-*t*-бутилового етеру протягом 16 годин Фільтрували одержуючи 11,71г продукту (36,9ммоль, вихід 94%) у вигляді темно-білої твердої речовини

Тпл 168-172°C

$^1H$  ЯМР ( $COCl_2$ ) 8,26-8,24 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,72-6,66 (м, 2H) 3,78 (с, 3H), 3,11-3,06 (м, 2H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,01-1,93 (м, 4H)

МС(Cl) 318(M+1, 100)

4-Оксо-1,4,5,6,7,8-

гексагідроциклогепта[б]пірол-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід

Загальна методика С (фуранкарбоксамід у піропкарбоксамід)

У 500мл колбу завантажували 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової

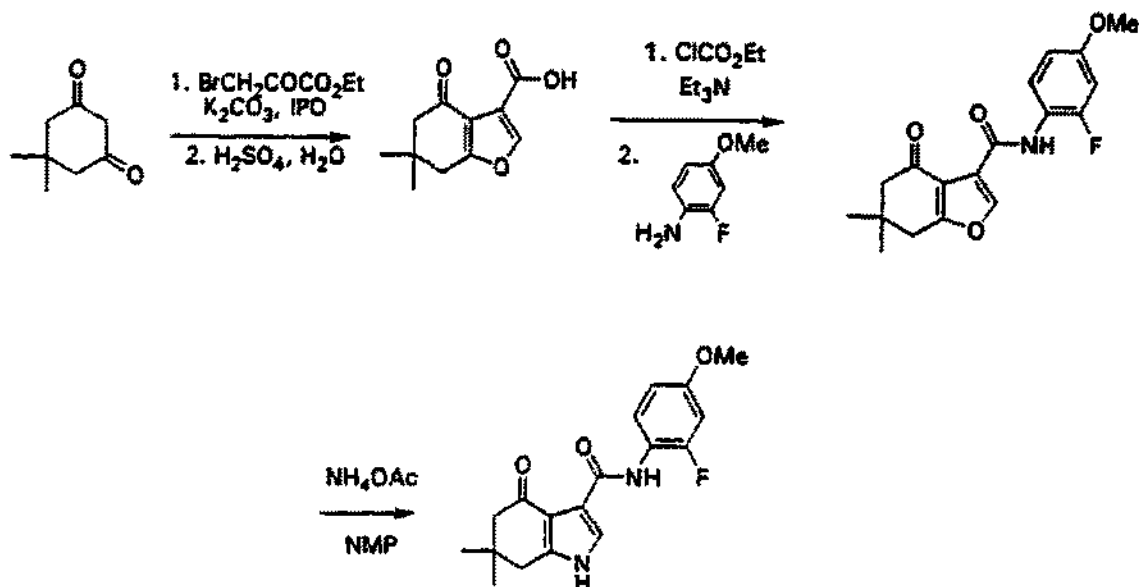
кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід з Методики В (10,0г, 31,5ммоль), ацетат амонію (12,1г, 158ммоль) і 20мл of N-метилпіролідинону Одержану суспензію нагрівали при 100°C на масляній бані при нормальному тиску азоту протягом 20г Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин обробляли 180 мл води, додаючи її по краплям протягом 30хв Одержану тверду речовину гранулювали протягом 6 г, і потім збирали фільтруванням, після 16г у вакуумі при 30°C, продукт виділяли у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (9,12г, 28,8ммоль, вихід 91%)

Тпл 158-159°C

$^1H$  ЯМР ( $COCl_2$ ) 12,62 (с, 1H), 11,25 (шс, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,53 (шс, 1H) 6,70-6,63 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,76-2,72 (м, 2H), 1,99-1,75 (м, 4H)

$^{13}C$  ЯМР ( $d_6$ -DMCO) (спостерігається 14 з 17 сигналів) 201,1, 181,3, 147,3, 126,2, 120,9, 118,2, 115,3, 114,8, 107,9, 56,7, 41,5, 25,8, 23,5, 21,1

Приклад 2



6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)амід

Виходили з 6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти, одержаної з димедону за Методикою А і 2-фтор-4-метоксианіліну Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді білої твердої речовини

Тпл 174-176°C

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ) 8,23 (т, J = 9, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,64 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,79 (с, 2H), 2,50 (с, 2H), 1,15 (с, 6H)

МС(Cl) 332(M+1,100)

6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1 Н-індоп-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-

метоксифеніл)амід

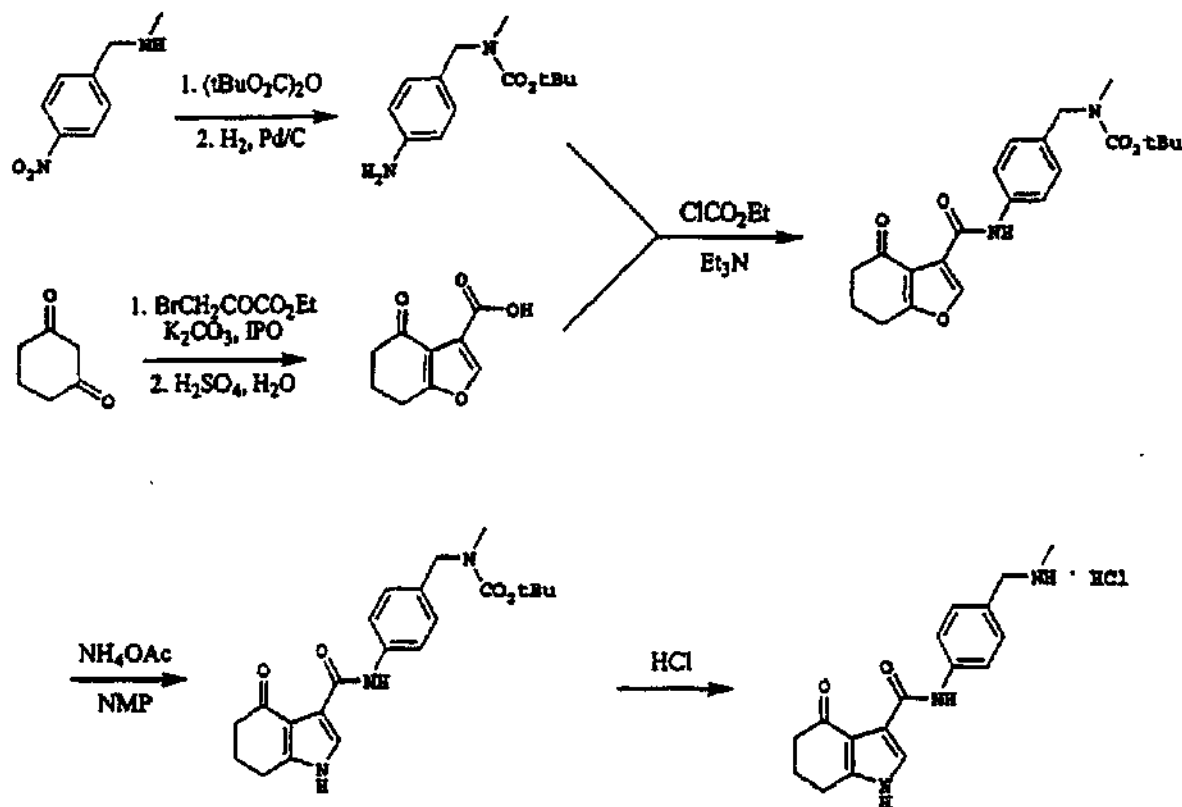
Виходили з 6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти (2-фтор-4-метоксифеніл)аміду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді білої твердої речовини

Тпл 203-205°C

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ) 12,40 (с, 1 H), 11,45 (шс, 1 H), 8,08 (т, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,72-6,64 (м, 2H), 3,77 (с, 3H) 2,55 (с, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,04 (с, 6H)

$^{13}C$  ЯМР ( $d_6$ -DMCO) (спостерігається 17 з 18 сигналів) 196,0, 161,3, 156,4, 154,0, 146,9, 127,4, 124,2,120,3, 118,5, 114,1, 110,0, 102,1, 56,0, 52,0, 36,9, 35,5, 28,2

Приклад 3



(4-Нітробензил)метилкарбамінової кислоти третбутиловий естер

До розчину  $(t\text{BuO}_2\text{C})_2\text{O}$  (24,9г, 114ммоль) в 100мл EtOAc додавали по краплям розчин (4-нітробензил)метиламіну (19,0г, 114ммоль) (J Chem Soc 1925, 727, p 1814) в 19 мл EtOAc. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хв, і потім виливали в 100мл води. Органічну фазу відокремлювали, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді блідо-жовтого масла (30,0г, 113ммоль, вихід 99%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (два амідні ротамери) 8,17-8,15 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 4,48 (шс, 2H), 2,86-2,80 (перекривається широким синглетом, 3H), 1,46-1,40 (перекривається широким синглетом, 9H).

(4-Амінобензил)-метилкарбамінової кислоти третбутиловий естер

У пляшку Парра завантажували (4-нітробензил)метилкарбамінової кислоти третбутиловий естер (30,0г, 113ммоль), 150мл EtOAc і 10% Pd/C (3,0г, 10ваг%), і збовтували при тиску водню 40 psi протягом 90хв. Коли водень переставав поглинатися реакційну колбу промивали азот, фільтрували крізь целіт і концентрували одержуючи жовтувато-коричневу тверду речовину, яку гранулювали з 300мл ізопропілового етеру, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді майже-білої твердої речовини (17,7г в двох порціях, 75ммоль, вихід 66%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (два амідні ротамери) 6,99 (м, 2H), 6,67-6,59 (м, 2H), 4,26 (шс, 2H), 3,68 (шс, 2H), 2,75-2,71 (перекривається широким синглетом, 3H), 1,45-1,41 (перекривається широким синглетом, 9H).

том, 9H).

4-[(4-Оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбоніл)аміно]бензилметилкарбамінової кислоти третбутиловий естер

Виходили з 4,5,6,7-тетрагідро-бензофуран-3-карбонінової кислоти і (4-амінобензил)-метилкарбамінової кислоти третбутилового естеру, Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді білої твердої речовини.

Тпл  $150^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,06 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8, 2H), 7,17 (д, J = 8, 2H), 4,35 (шс, 2H), 2,92 (т, J = 6, 2H), 2,78 (шс, 3H), 2,62 (т, J = 6, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (спостерігається 16 з 18 сигналів) 197,5, 170,2, 159,1, 148,9, 137,7, 133,6, 127,8, 121,9, 119,9, 116,8, 79,0, 37,8, 33,7, 28,4, 23,5, 22,1.

4-[(4-Оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-карбоніл)аміно]бензилметилкарбамінової кислоти третбутиловий естер

Слідуючи Загальній методиці С використовували 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-бензофуран-3-карбоніл)аміно]бензилметилкарбамінової кислоти третбутиловий естер, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді блідо-жовтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,76 (д, J = 8, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8, 2H), 4,36 (шс, 2H), 2,77 (т, J = 6, 2H), 2,76 (шс, 3H), 2,55 (т, J = 6, 2H), 2,08 (т, J = 6, 2H), 1,44 (шс, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (спостерігалось 17 з 18 сигналів) 196,9, 162,5, 148,0, 138,2, 133,3, 128,2, 127,9, 126,2, 120,3, 119,6, 115,6, 79,8, 38,2, 33,8, 28,4, 23,4, 22,8.

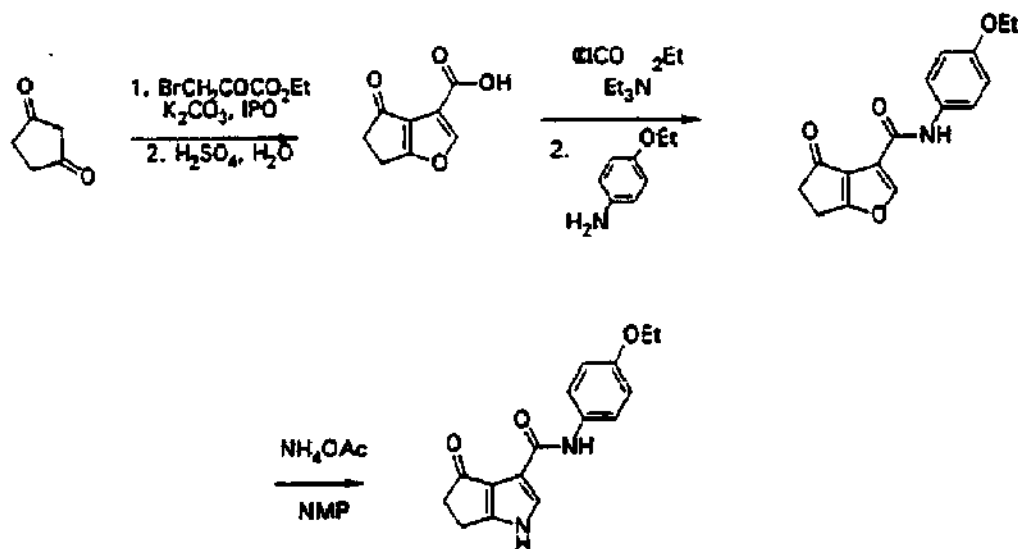
МС (СІ) 396 (М-1,100)  
4-Оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1 Н-індол-3-карбонової кислоти (4-метиламінометил-феніл)амід

Розчин 4-[(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-3-карбоніл)аміно]бензилметил-карбамінової кислоти третбутилового естеру (5,0г, 13ммоль) в 50мл 95% ЕЮН обробляли 15мл концентрованої НСІ Через 24 години суспензію охолоджували до

0°C і тверду речовину відокремлювали фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку, у вигляді її НСІ солі, 3,21г (9,6ммоль, вихід 74%), що мала вигляд білої твердої речовини

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 12,88 (шс, 1Н), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 2,91-2,88 (м, 2Н), 2,71 (с, 3Н), 2,66-2,61 (м, 2Н), 2,20-2,15 (м, 2Н)

Приклад 4



4-Оксо-5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]фуран-3-карбонової кислоти (4-етоксифеніл)амід  
Виходили з 4-оксо-5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]фуран-3-карбонової кислоти і 4-етоксианіліну Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 9,68 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,65 (д, 2Н), 6,88 (д, 2Н), 4,02 (к, 2Н), 3,14 (м, 4Н), 1,4(т, 3Н)

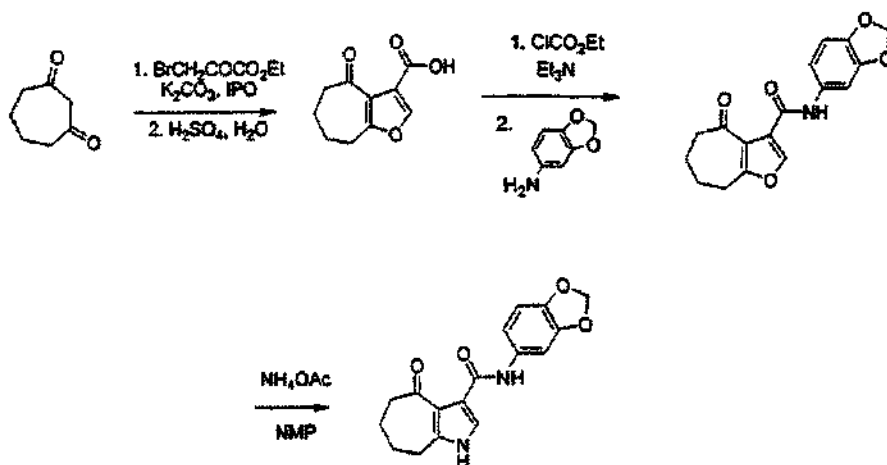
4-Оксо-1,4,5,6-тетрагідро-циклопента[б]піроп-

3-карбонової кислоти (4-етоксифеніл)амід  
Виходили з 4-оксо-5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]фуран-3-карбонової кислоти (4-етоксифеніл)аміду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл 273-275°C

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 12,14 (с, 1Н), 10,37 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,54 (д, 2Н), 6,90 (д, 2Н), 3,95 (к, 2Н), 2,95 (с, 4Н), 1,29 (т, 3Н)

Приклад 5



4-Оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклопента[б]фуран-3-карбонової кислоти бензо[1,3]діоксол-5-іламід

Виходили з 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклопента[б]фуран-3-карбонової кислоти і бен-

зо[1,3]діоксол-5-іламіну, Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 11,79 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 6,77 (д, 1Н), 5,94 (с, 2Н), 3,06 (т, 2Н), 2,82 (т, 2Н), 1,98 (шс, 4Н)



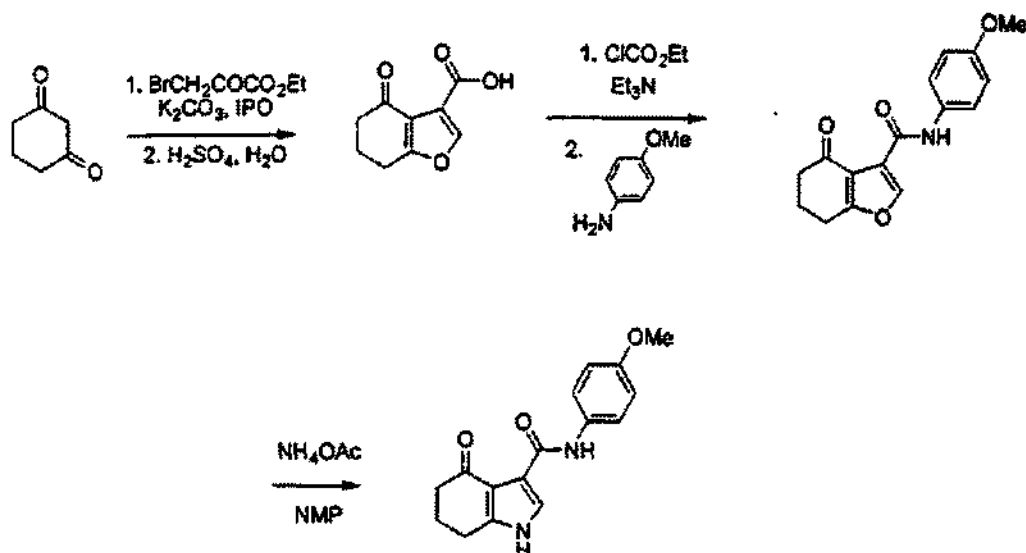
4-Оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідроциклогепта[б]пірол-3-карбонової кислоти бензо[1,3]діоксол-5-іламід

Виходили з 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової кислоти бензо[1,3]діоксол-5-іламиду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл 210-212°C

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,51 (с, 1H), 12,02 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 2,97 (шс, 2H), 2,74 (шс, 2H), 1,78 (шс, 4H)

Приклад 6



4-Оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової кислоти (4-метоксифеніл)амід

Виходили з 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової кислоти і 4-метоксианіліну, Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 11,75 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,67 (д, 2H), 6,86 (д, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 1,98 (шс, 4H)

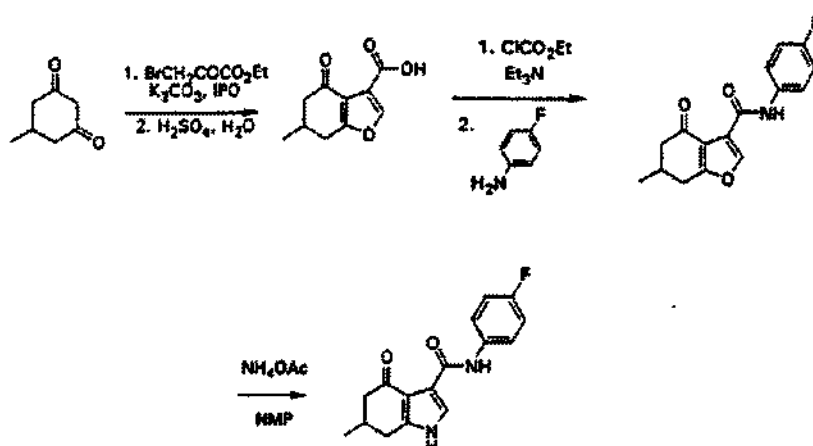
4-Оксо-1,4,5,6,7,8-

гексагідроциклогепта[б]пірол-3-карбонової кислоти (4-метоксифеніл)амід

Виходили з 4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[б]фуран-3-карбонової кислоти (4-метоксифеніл)амиду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл 183-185°C

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 12,42 (с, 1H), 12,02 (с, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,90 (д, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,95 (шс, 2H), 2,73 (шс, 2H), 1,78 (шс, 4H)



6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбонова кислота

Виходили з 5-метилциклогексан-1,3-діону Загальна методика А, одержуючи вказану у заголовку сполуку

МС(СІ) 193(М-1,100)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 13,17 (шс, 1H), 8,00 (с, 1H), 3,04 (дд,  $J = 0,8, 4,4, 17,2$ , 1H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,39 (дд,  $J = 0,8, 11,2, 16,8$ , 1H), 1,20 (д,  $J = 6,4$ , 3H)

6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти (4-фторфеніл)амід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти і 4-

фтораніліну, Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

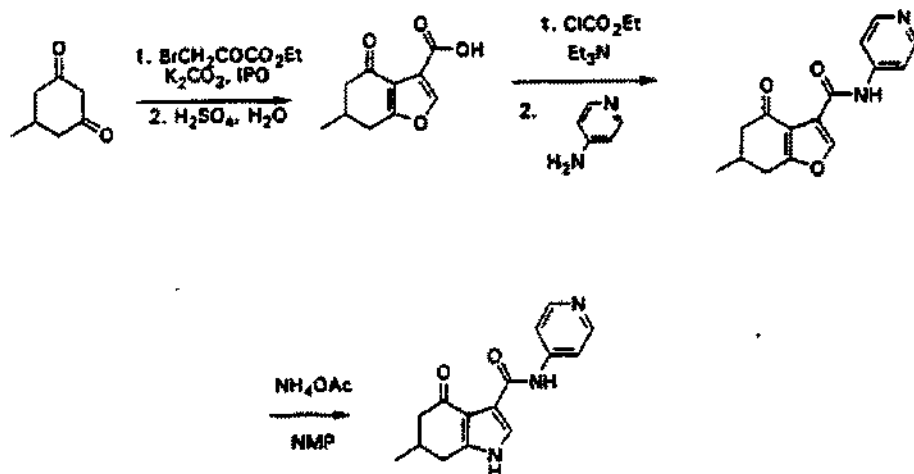
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 11,71 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,73 (дд, 2H), 7,01 (т, 2H), 3,03 (дд, 1H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 1,21 (д, 3H)

6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1 Н-індоп-3-карбоної кислоти (4-фторфеніл)амід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти (4-фторфеніл)аміду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл  $262-264^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 12,53 (с, 1H), 12,12 (с, 1H), 7,72 (дд, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,18 (т, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,05 (д, 3H)



6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти піридин-4-іламід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти і 4-амінопіридину Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 12,14 (с, 1H), 8,53 (д, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (д, 2H), 3,06 (дд, 1H), 2,77-2,61 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,20 (д, 3H)

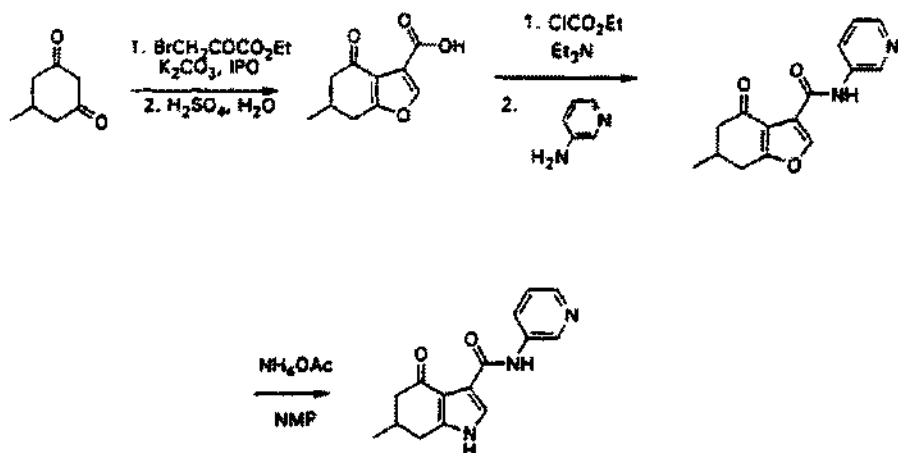
6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1 Н-індоп-3-

карбоної кислоти піридин-4-іламід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти піридин-4-іламиду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл  $280-290^\circ\text{C}$  (роз)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 12,81 (с, 1H), 12,21 (с, 1H), 8,42 (д, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (д, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,07 (д, 3H)



6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти піридин-3-іламід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоної кислоти і 3-

амінопіридину, Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

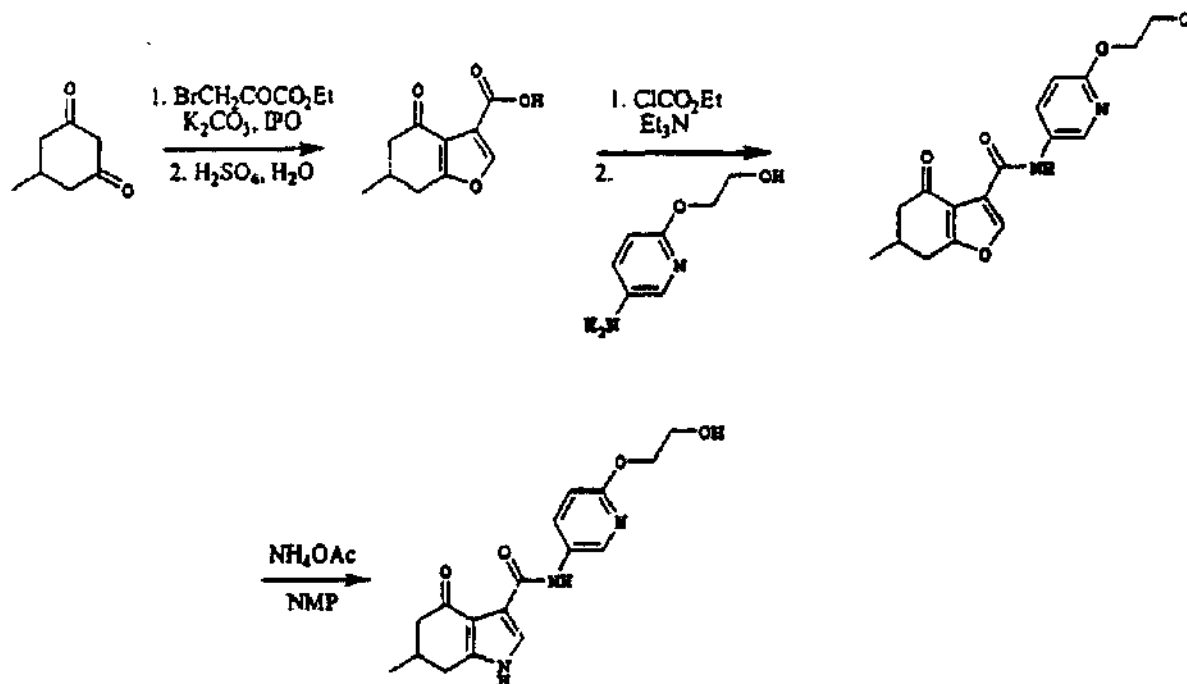
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 11,90 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 1,22 (д, 3H)

6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1 Н-індоп-3-карбонової кислоти піридин-3-іамід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти піридин-3-іаміду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл 225-227°C

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,67 (с, 1H), 12,17 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,24 (шс, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 2,88 (дд, 1H), 2,54 (м, 2H) 2,39 (м, 2H), 1,05 (д, 3H)



6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти [6-(2-гідроксиетокси)піридин-3-іл]амід

Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти і 3-аміно-6-(2-гідроксиетокси)піридину Загальна методика В, одержуючи вказану у заголовку сполуку

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 11,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,42 (т, 2H), 3,97 (т, 2H), 3,62 (шс, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 1,05 (д, 3H)

6-Метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1 Н-індоп-3-карбамінові кислоти [6-(2-

гідроксиетокси)піридин-3-іл]амід

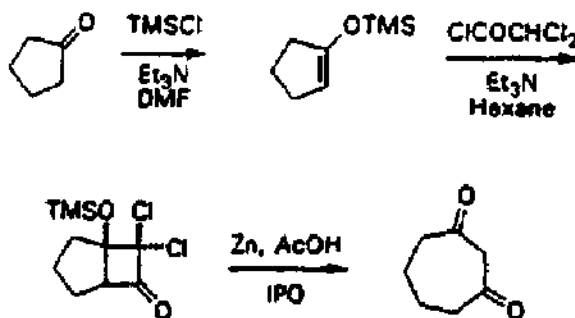
Виходили з 6-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідробензофуран-3-карбонової кислоти [6-(2-гідроксиетокси)піридин-3-іл]аміду Загальна методика С, одержуючи вказану у заголовку сполуку

Тпл 183-185°C

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,42 (с, 1H), 12,11 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 4,21 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 2,90 (дд, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,05 (д, 3H)

Приготування I

Одержання циклопентан-1,3-діону



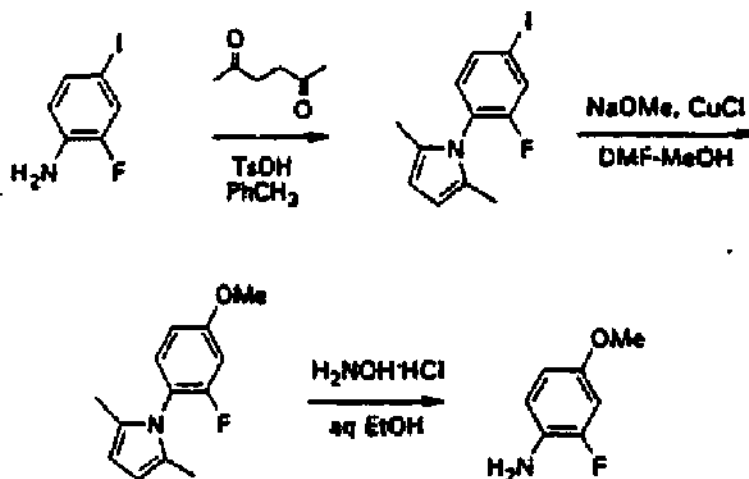
1-(Триметилсілокси)циклопентан У 1л круглодонну колбу завантажували циклопентаном (50,7г, 0,603моль) і ДМФА (250мл). Додавали триетиламін (200мл, 1,45моль) і потім по краплям протягом 5хв додавали  $\text{TMCCl}$  (91мл, 0,72моль). Розчин нагрівали із зворотнім холодильником ( $90^\circ\text{C}$ ) протягом 28г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш переносили до роздільної воронки, промивали 500мл гексану. Розчин промивали водою (3 порції по 100мл кожна), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), концентрували одержуючи 110г темно-оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР показав бажаний продукт, плюс 10-15% триетиламіну. Цей матеріал використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

7,7-Дихлор-1-(триметилсілокси)біцикло[3,2,0]гептан-8-он. Неочищений ТМС енол етер (2) (0,60моль) розчиняли в 950мл гексану в 2л круглодонній колбі. Додавали триетиламін (100мл, 0,72моль) і потім по краплям протягом 2 годин додавали дихлорацетилхлорид (58мл, 0,60моль), у вигляді розчину в 450мл гексану. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували крізь скляний фільтр, промивали декількома порціями по 50мл гексану. Чистий розчин концентрували під вакуумом одержуючи 128г (80% після 2 стадій) продукту, у вигляді темно-коричневого масла. Цей матеріал ідентифікували за допомогою ГХ/МС і  $^1\text{H}$  ЯМР, виявив сліди  $\text{Et}_3\text{N}$  і ДМФА, і використовували безпосередньо в наступній реакції.

Циклопептан-1,3-діон (1). Дихлорциклобутанон 3 (128г, 0,48моль) розчиняли в 520мл 1:1 ізопропанол-вода в 2л, 3-горлій колбі з механічною мішалкою. Однією порцією додавали гранульований цинк (126г, 1,9моль, -30+100 меш). Після витримання 60хв при кімнатній температурі, за допомогою лійки по краплям додавали 130мл  $\text{AcOH}$  і 260мл води (додавали 4мл і потім витримували 10хв, додавали 20мл і потім витримували ще 10хв, як тільки будь-яка екзотерма зменшувалась, розчин кислоти, що залишився додавали по краплям, залишок додавали протягом 1,5-2г). Через 16г суміш переносили у воронку для розділення, декантуючи з цинку (використовуючи для промивання незначну кількість ізопропанолу). Суміш ізопропанол- $\text{AcOH}$ -вода екстрагували 5 порціями толуолу (250мл кожна), які об'єднували і концентрували одержуючи 51,7г продукту, у вигляді темно-оранжевого масла (85% баланс неочищеної маси, 85% чистота за  $^1\text{H}$  ЯМР). Ці матеріали є придатними протягом наступних реакцій або можуть бути очищені перегонкою, одержуючи 29,4г (0,23моль, вихід 49%) продукт, у вигляді чистого безбарвного масла ( $T_b$   $65-75^\circ\text{C}$  при 1,2мм) і спектральні властивості ( $^1\text{H}$  ЯМР, ГХ/МС) були порівняні з зразками одержаними шляхом оксимеркуразації Чандрасекарана (Synthetic Communications 1984,14, 339-345).

Приготування II

Одержання 2-фтор-4-метоксианіліну



1-(2-Фтор-4-іодфеніл)-2,5-диметил-1H-пірол. У 500мл круглодонну колбу завантажували 2-фтор-4-іоданілін (53,3г, 220ммоль), толуол (250мл),  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,43г, 2,3ммоль, 1 моль%), і ацетонілацетон (30,8г, 270ммоль, 1,2ек). Розчин нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1г, визначаючи повноту перетворення у пірол за допомогою ГХ/МС і ТШХ. Розчин охолоджували до кімнатної температури, промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували одержуючи темно-коричнєве масло, яке кристалізувалося при стоянні (вихід неочищеного = 72,8г, 103% від теорії).

Цей продукт ідентифікували за допомогою ВЕРХ і  $^1\text{H}$  ЯМР, і використовували в наступній реакції. Аналітичний зразок одержували шляхом розчинення в 210мл гарячого гексану, охолодження і концентрування до 50% від початкового об'єму. Охолоджували на льодяній бані при швидкому перемішуванні одержуючи 35,5 г (вихід 49%) коричневої гранульованої твердої речовини ( $T_{пл}$   $68-70^\circ\text{C}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (т, J = 27 Гц, 2H), 7,13 (т, J = 20 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 2,02 (с, 6H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  158,3 (д, J = 254 Гц), 131,6, 128,9, 127,8 (д, J = 3 Гц), 122,0, 120,3 (д, J = 23 Гц), 106,4, 12,4, МС (EI) m/z 288 (100).

1-(2-Фтор-4-метоксифеніл)-2,5-диметил-1Н-пірол. Неочищений продукт з попередньої реакції (1-(2-фтор-4-йодфеніл)-2,5-диметил-1Н-пірол, 70,0г, 222ммоль) розчиняли в 230мл MeOH і 70мл ДМФА. До цього розчину додавали NaOMe (35,9г, 666ммоль, 3,0ек) і CuCl (3,3г, 31ммоль, 15моль%). Одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4г. Після охолодження до кімнатної температури додавали ізопропіловий етер (IPE) (500мл), 5% водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (220мл) і воду (350мл) і суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували крізь целіт, шари розділяли і водний шар екстрагували 350мл IPE. Об'єднані органічні екстракти потім промивали 10% водним розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200мл) і пропускали крізь шар силікагелю (100г). Концентрували одержуючи коричневе масло, яке кристалізувалося при стоянні (45,2г, вихід 93%). Перекристалізували з 135мл гарячого гексану, одержуючи 30,1г (вихід 62%) продукту, у вигляді коричневого масла, Тпл 67-69°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12 (т, J = 8 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,89 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,97 (с, 6H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (спостерігається 9 з 10 сигналів)  $\delta$  159,1 (д, J = 260Гц), 130,7, 129,5, 109,9 (д, J = 3Гц), 106,0, 105,6, 102,3 (д, J = 25Гц), 55,7, 12,4, MC (EI) m/z 219 (100).

2-Фтор-4-метоксианілін. У 2л круглодонну кол-

бу завантажували 1-(2-фтор-4-метоксифеніл)-2,5-диметил-1Н-пірол (60,0г, 271ммоль),  $\text{H}_2\text{NOH HCl}$  (188г, 2,71моль, 10 ек), EtOH (600мл), воду (300мл), і Et<sub>3</sub>N (76мл, 0,54моль), нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16г. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш повільно виливали в 1,7л охолодженого 1N розчину HCl і промивали двома 500 мл порціями IPE. Водну фазу підпругували до pH 10 обережним додаванням 6N розчину NaOH і екстрагували двома порціями по 500мл IPE. Органічний екстракт концентрували одержуючи масло, що містило тверді домішки, яке фільтрували, промивали IPE (тверда речовина не була аніліном, що визначали за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР, і мабуть є якимось ацетонілацетоном, продуктом, що утворився в наслідок зняття захисту). Подальшим концентруванням IPE розчину одержували коричневе масло (36г, вихід 98%), яке перекристалізовували з 200мл гарячого IPE, одержуючи 26,8г (вихід 70%) 2-фтор-4-метоксианіліну 1, у вигляді коричневої твердої речовини, Тпл 46-47°C (літ 47-48°C). Спектральні дані ( $^1\text{H}$  ЯМР, маспектр) відповідали зразкам одержаним методами описаними в літературі (Aust J Chem 1972, 25, 2621-2629).