



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93203 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00

C07D 213/36 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ФЛУОРЕНУ, КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЇХ, І ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) a200714230

(22) 19.05.2006

(24) 25.01.2011

(86) PCT/FR2006/001137, 19.05.2006

(31) 05 05037

(32) 19.05.2005

(33) FR

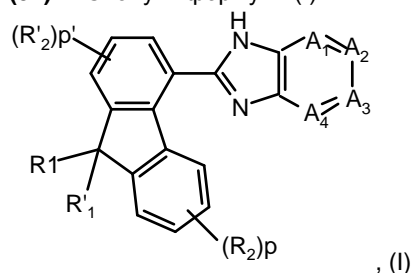
(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) МАЙЛІЄ ПАТРИК, FR, БЕРТЕН ЛЮК, FR, ГІ-  
ЙОН ТЬЕРРІ, FR, ТОМСОН ФАБ'ЄНН, FR, РЮК-  
СЕР ЖАН-МАРІ, FR, ПІЛОРЖ ФАБ'ЄНН, FR, БЕ-  
НАР ДІДЬЄ, FR, МІНУ ЕРВЕ, FR, КАРРЕ  
ШАНТАЛЬ, GB, ГУЛАУІК ЕЛЕН, FR

(73) АБЕНТИС ФАРМА С.А., FR

(56) WALTER S ET AL: "Molecular chaperones--  
cellular machines for protein folding" ANGEWANDTE  
CHEMIE, WILEY-VCH, WEINHEIM, DE, vol. 41, no.  
7, 2 avril 2002 (2002-04-02), pages 1098-1113  
JANIN, Y.L.: "Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text  
Book Example of Medicinal Chemistry?" JOURNAL  
OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 24, 2005,  
pages 7503-7512WO 2005/034950 A (VERNALIS LIMITED;  
DRYSDALE, MARTIN, JAMES; DYMOCK, BRIAN,  
WILLIAM; BA), 21.04.2005WO 2004/072080 A (CELLULAR GENOMICS, INC),  
26.08.2004

(57) 1. Сполуки формули (I):



в якій:

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> і A<sub>4</sub>, однакові або різні, означають CRa  
або N, або NRb; де Rb означає алкіл, алкоксил або  
OH;R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub> є такими, що:

або R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub>, однакові або різні, є такими, що один з  
R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub> означає атом водню або атом галогену,  
або радикал, вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
алкоксилу, алкіл-OH, CF<sub>3</sub>, ціаногрупи, карбоксилу і  
карбоксамідогрупи; а інший з R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub> вибирають з  
групи, що складається з H; галогену; CF<sub>3</sub>; гідрок-  
силу; меркаптогрупи; нітрогрупи; аміногрупи; NH-  
OH; NH-CO-H; NH-CO-OH; NH-CO-Оалкілу; NH-  
CO-NH<sub>2</sub>; карбоксилу; CN; CO-NH<sub>2</sub>; X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
алкілу; X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-циклоалкілу; X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
гетероциклоалкілу; X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арилу або X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
гетероарилу, де X означає простий зв'язок, CH<sub>2</sub>,  
CH=CH, CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-C(O), CH<sub>2</sub>-C(O)-O,  
CH<sub>2</sub>-C(O)-NH, CH<sub>2</sub>-NH-(CO), CH<sub>2</sub>-NH-S(O), CH<sub>2</sub>-NH-  
S(O)<sub>2</sub>, O, S, NH, O-C(O), C(O)-NH, -NH-C(O), -NH-  
C(O)-C(O)-, -NH-C(O)-NH, NH-CS, NH-S(O) або NH-  
S(O)<sub>2</sub>, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CO-NH-,  
-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CO-, де  
m=0, 1 або 2; причому всі алкільні, циклоалкільні,  
гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні ради-  
кали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є  
3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і  
гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали,  
можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероа-  
томи яких вибирають з O, S, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub>  
означає H або алкіл, можливо заміщений;

або R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони  
зв'язані, утворюють радикал =O; =S; =N-OH; =N-  
NH<sub>2</sub>; =N-NH-CO-NH<sub>2</sub>; =CH-OH; =Y<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арил  
або =Y<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарил, в якому Y<sub>1</sub> означає  
CH, CH-CO, CH-CO-NH, N, N-O або N-NH-, де m=0,  
1 або 2, і в яких арил і гетероарил є такими, як  
зазначені вище, і можливо заміщені;

або R<sub>1</sub> і R'<sub>1</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони  
зв'язані, утворюють частково насичений 4-6-  
членний цикл, що можливо містить 1-3 гетероато-  
ми, вибрані з O, S, N або NR<sub>4</sub>, де R<sub>4</sub> означає H або  
алкіл, можливо заміщений;

R<sub>2</sub> і R'<sub>2</sub>, однакові або різні, незалежно вибирають з  
групи, що складається з H, галогену, CF<sub>3</sub>, нітрогру-  
пи, ціаногрупи, алкілу, гідроксилу, меркаптогрупи,  
аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи,  
алкоксилу, алкілтіогрупи (метилтіогрупи), карбок-

(13) C2

(11) 93203

(19) UA

$R_2$  і  $R'_2$ , однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену,  $CF_3$ , нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, гідроксилу, меркаптогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксилу, алкілтіогрупи (метилтіогрупи), вільного

або етерифікованого карбоксилу, карбоксамідогрупи,  $\text{CO-NH(алкіл)}$  і  $\text{CO-N(алкіл)}_2$ ;

$r$  і  $r'$ , однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

$R_a$  вибирають з групи, що складається з  $H$ ; галогену;  $\text{CF}_3$ ; гідроксилу; меркаптогрупи; нітрогрупи; аміногрупи;  $\text{NH-OH}$ ;  $\text{NH-CO-H}$ ;  $\text{NH-CO-NH}_2$ ; карбоксилу;  $\text{CN}$ ;  $\text{CO-NH}_2$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-алкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-циклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероциклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-арилу}$  або  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероарилу}$ , де  $\text{Y=O}$ ,  $S$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{O-C(O)}$ ,  $\text{C(O)-NH}$ ,  $\text{NH-C(O)}$ ,  $\text{NH-S(O)}$  або  $\text{NH-S(O)}_2$ , де  $n=0, 1, 2$  або  $3$ ; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з  $O$ ,  $S$ ,  $N$  або  $\text{NR}_3$ , де  $R_3$  означає  $H$  або алкіл, можливо заміщений;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників сполук формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

4. Сполуки формули (I) за п. 1, в яких:

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  і  $A_4$ , однакові або різні, означають  $\text{CRa}$  або  $N$ ;

$R_a$  вибирають з групи, що складається з  $H$ ; галогену; гідроксилу; меркаптогрупи; аміногрупи;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-алкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-циклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероциклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-арилу}$  або  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероарилу}$ , де  $\text{Y=O}$  і де  $n=0, 1, 2$  або  $3$ ; радикалів, у випадку яких всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з  $O$ ,  $S$ ,  $N$  або  $\text{NR}_3$ , де  $R_3$  означає  $H$  або алкіл, можливо заміщений; причому інші замісники  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

5. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в якій:

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  і  $A_4$ , однакові або різні, означають  $\text{CRa}$  або  $N$ ;

$R_a$  вибирають з групи, що складається з  $H$ ; галогену; гідроксилу;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-алкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-циклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероциклоалкілу}$ ;  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-арилу}$  або  $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-гетероарилу}$ , де  $\text{Y=O}$  і де  $n=2$  або  $3$ ;

причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з  $O$ ,  $S$ ,  $N$  або  $\text{NR}_3$ , де  $R_3$  означає  $H$  або алкіл, можливо заміщений;

причому інші замісники  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

6. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких:

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  і  $A_4$  є такими, що або всі 4 означають  $\text{CRa}$ , або один означає  $\text{CRa}$ , а три інших, однакових або різних, означають  $N$  або  $\text{CRa}$ , де  $R_a$  означає  $H$ ; галоген; гідроксил або алкоксил;

причому інші замісники  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

7. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких  $R_2$  і  $R'_2$ , однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з  $H$ , галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-NHalk}$ ,  $\text{CH}_2\text{-N(alk)}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-Oalk}$ ;

$r$  і  $r'$ , однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R_1$  і  $R'_1$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

8. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких  $R_2$  і  $R'_2$ , однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з  $H$ , галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи;

$r$  і  $r'$ , однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R_1$  і  $R'_1$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

9. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких  $R_2$  і  $R'_2$ , однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, метилу;  $p$  і  $p'$ , однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R_1$  і  $R'_1$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

10. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких:

$R_1$  і  $R'_1$  є такими, що:

або  $R_1$  і  $R'_1$ , однакові або різні, є такими, що один з  $R_1$  і  $R'_1$  означає атом водню,

а інший з  $R_1$  і  $R'_1$  вибирають з групи, що складається з H; галогену; гідроксилу; аміногрупи;  $NH-CO-H$ ;  $NH-CO-OH$ ;  $NH-CO-O$ алкілу;  $NH-CO-NH_2$ ; карбоксилу;  $CO-NH_2$ ;  $X-(CH_2)m$ -алкілу;  $X-(CH_2)m$ -циклоалкілу;  $X-(CH_2)m$ -гетероциклоалкілу;  $X-(CH_2)m$ -арилу або  $X-(CH_2)m$ -гетероарилу, де  $X$  означає простий зв'язок,  $CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH_2-C(O)$ ,  $NH$ ,  $O-C(O)$ ,  $C(O)-NH$ ,  $-NH-C(O)$ ,  $-NH-C(O)-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NH$ ,  $NH-CS$ ,  $NH-S(O)$  або  $NH-S(O)_2$ , де  $m=0$ ;

причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або  $NR_3$ , де  $R_3$  означає H або алкіл, можливо заміщений;

або  $R_1$  і  $R'_1$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал  $=O$ ;  $=S$ ;  $=N-OH$ ;  $=N-NH_2$ ;  $=N-NH-CO-NH_2$ ;  $=CH-OH$ ;  $=Y_1-(CH_2)m$ -арил або  $=Y_1-(CH_2)m$ -гетероарил, в якому  $Y_1$  означає  $CH$ ,  $CH-CO$ ,  $CH-CO-NH$ , N, N-O або N-NH-, де  $m=0$ , 1 або 2, і в яких арил і гетероарил є такими, як зазначені вище, і можливо заміщені;

або  $R_1$  і  $R'_1$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють частково насичений 5-6-членний гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, N або  $NR_4$ , де  $R_4$  означає H або алкіл, можливо заміщений;

причому інші замісники  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R_2$  і  $R'_2$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

11. Сполуки формули (I) за п. 1, в яких:

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  і  $A_4$ , однакові або різні, означають  $CRa$  або N або  $NRb$ , де  $Rb$  означає  $CH_3$  або  $OH$ ;

$Ra$  вибирають з групи, що складається з H;  $CH_3$ ;  $CH_2-NH_2$ ; галогену;  $CF_3$ ; гідроксилу;  $OCF_3$ ;  $SO_2-$

$NH_2$ ;  $SO_2-N(CH_3)_2$ ; меркаптогрупи; нітрогрупи; аміногрупи;  $NH(CH_3)$ ;  $N(CH_3)_2$ ;  $NH-OH$ ;  $NH-CO-H$ ;  $NH-CO-NH_2$ ; карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом, що можливо заміщений;  $CO_2-CH_3$ ;  $CO_2-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ;  $CN$ ;  $CO-NH_2$ ;  $CO-(CH_3)_2$ ;  $CO-CH_3$ ;  $CO-(CH_2)_3-O-CH_3$ ; морфолінілу; піперазиніл- $CH_3$ ; імідазолініл- $CH_3$ ; діазепін- $CH_3$ ; - $CO$ -піперазиніл- $CH_3$ ; - $CO$ -піролідінілу;  $Y-(CH_2)n$ -алкілу;  $Y-(CH_2)n$ -циклоалкілу;  $Y-(CH_2)n$ -гетероциклоалкілу;  $Y-(CH_2)n$ -арилу або  $Y-(CH_2)n$ -гетероарилу, де  $Y$  означає простий зв'язок або  $ж = O$ ,  $C(O)-NH$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $CO$ , де  $n=0$ , 1, 2 або 3;

радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або  $NR_3$ , де  $R_3$  означає H або алкіл, можливо заміщений;

$R_1$  і  $R'_1$  є такими, що

або один з  $R_1$  і  $R'_1$  означає атом водню,

а інший з  $R_1$  і  $R'_1$  вибирають з групи, що складається з  $X-(CH_2)m$ -гетероциклоалкілу,  $X-(CH_2)m$ -арилу і  $X-(CH_2)m$ -гетероарилу, і, особливо,  $X-(CH_2)m$ -гетероарилу, де  $X$  означає  $O-C(O)$ ,  $-NH-C(O)$  або  $NH-CS$ ,  $NH-CO-CH_2-O-$ ,  $-NH-CO-CH_2-S-CH_2-CO-NH-$ ,  $-NH-CO-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-NH-CO-CH_2-N(CH_3)-CO-$ , і  $m=0$ ;

або  $R_1$  і  $R'_1$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал  $=N-OH$  або  $=N-NH_2$ ;

$R_2$  і  $R'_2$ , однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи,  $CH_2-NH_2$ ,  $CH_2-NHalk$ ,  $CH_2-N(alk)_2$ ,  $CH_2-OH$ ,  $CH_2-Oalk$ ;

$p$  і  $p'$ , однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників сполук формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

12. Сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких:

$R_1$  і  $R'_1$  є такими, що:

або один з  $R_1$  і  $R'_1$  означає атом водню, а інший з  $R_1$  і  $R'_1$  вибирають з групи, що складається з  $X-(CH_2)m$ -гетероциклоалкілу,  $X-(CH_2)m$ -арилу і  $X-(CH_2)m$ -гетероарилу, і, особливо,  $X-(CH_2)m$ -гетероарилу, де  $X$  означає  $-O-C(O)$ ,  $-NH-C(O)$  або  $NH-CS$ , і  $m=0$ ;

або  $R_1$  і  $R'_1$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал  $=N-OH$  або  $=N-NH_2$ ;

причому гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені;

інші замісники  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R_2$  і  $R'_2$  вказаних вище сполук формули (I) вибирають з будь-якого з вказаних вище значень;

і причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

13. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, назви яких наведені нижче:

- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксим (Z,E);
- N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іліден]-гідразин, суміш ізомерів E і Z у співвідношенні 60/40;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксим (E);
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піразол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-6-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3-метилізонікотинамід;
- гідрохлорид [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти;
- 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- метиловий ефір 4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамоїлпіридин-2-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-метиламіноізонікотинамід;
- N-[4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іловий ефір ізонікотинової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-трет-бутоксикарбоніламіноізонікотинової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 3-хлор-6-метоксихінолін-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 3-гідроксихінолін-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 3-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 9H-пурин-6-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-аміно-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 5-аміно-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-метил-2-метиламінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-метоксихінолін-4-карбонової кислоти;
- 3,5-дигідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензамід;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід піримідин-4-карбонової кислоти;
- 4-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензамід;

- (6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [2-аміно-5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-гідроксі-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-метиламінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-диметиламінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-(2-диметиламіноетил)амінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(4,5,6,7-тетрафтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- 4-[5-(3-метоксипропіл)амінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- 4-[5-(4-(метилпіперазин-1-іл)карбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-диметилсульфамойл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-(піролідін-1-іл)карбоніл)-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер 2-{9(Р,S)-[(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоніл)аміно]-9Н-флуорен-4-іл}-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти;
- {{4-[5-[2-(піролідін-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]}амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-диметиламіно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [6-(метил-4(5)-імідазолін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-[5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,S)-іл]}амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;

- 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - {{4-{5-[(3-диметиламінопропіл)карбонілокси]}-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - {{4-{5-[(3-гідроксипропіл)амінокарбоніл]}-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - правообертальний енантіомер {4-[5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - правообертальний енантіомер {4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - метиловий ефір 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-імідазо[4,5-c]піридин-6-карбонової кислоти;
  - [4-(6-фтор-5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(6-фтор-5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - {4-[5-фтор-6-(3-метоксипропокси)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
  - {4-[6-(3-диметиламінопропокси)-5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).
14. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-13, назви яких наведені нижче:
- 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-онксим (Z,E);
  - N-[4-(1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідразин, суміш ізомерів E і Z у співвідношенні 60/40;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
  - правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
  - 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-онксим (E);

- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піразол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-6-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3-метилізонікотинамід;
- гідрохлорид [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S8)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти;
- 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- метиловий ефір 4-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамоїлпіридин-2-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-метиламіноізонікотинамід;
- N-[4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;
  - 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іловий ефір ізонікотинової кислоти;
- причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

15. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14, назви яких наведені нижче:

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
  - правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти;
  - 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксим (E);
  - трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
  - N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
  - 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
  - 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;
  - 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - 3-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
  - метиловий ефір 4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамоїлпіридин-2-карбонової кислоти;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-4-карбонової кислоти;
  - [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;
  - 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іловий ефір ізонікотинової кислоти;
- причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей

неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

16. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-15, назви яких наведені нижче:

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;
- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;

причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

17. Як лікарські засоби, сполуки формули (I) за пп.1-12, а також їх проліки, причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

18. Як лікарські засоби, сполуки формули (I) за пп.13-16, а також їх проліки, причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I).

19. Фармацевтичні композиції, що містять як діючий початок щонайменше один з лікарських засобів за пп. 17 і 18.

20. Фармацевтичні композиції за будь-яким з попередніх пунктів, що містять додатково діючі початки інших лікарських засобів протиракової хіміотерапії.

21. Фармацевтичні композиції за будь-яким з попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що їх використовують як лікарські засоби, зокрема, для хіміотерапії ракових захворювань.

22. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання



лікарських засобів, призначених для інгібування активності білка HSP90.

23. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I), при якому білок HSP90 знаходиться у клітинній культурі.

24. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I), при якому білок HSP90 знаходиться у ссавця.

25. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для профілактики або лікування захворювання, що характеризується дерегуляцією активності білка HSP90.

26. Застосування сполук формули (I) за п. 25, при якому захворювання, якому запобігають або яке піддається лікуванню, є у ссавця.

27. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для профілактики або лікування захворювання, що належить до наступної групи: порушення проліферації кровоносних судин, фібротичні порушення, порушення проліферації мезангіальних клітин, метаболічні порушення, алергії, астма, тромбози, захворювання нервової системи, ретинопатії, псоріаз, ревматоїдний артрит, діабет, м'язова дегенерація, онкологічні захворювання, ракові захворювання.

28. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування ракових захворювань.

29. Застосування сполук формули (I) за п. 28, при якому захворюванням, що піддається лікуванню, є рак солідних або рідких пухлин.

30. Застосування сполук формули (I) за п. 29, при якому захворюванням, що піддається лікуванню, є резистентний до цитотоксичних агентів рак.

31. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування ракових захворювань, серед яких: ракові захворювання легені, молочної залози і яєчника, гліобластичні лейкози, ракові захворювання передміхурової залози, підшлункової залози і обо- дової кишки, метастатичні меланоми, пухлини щитовидної залози і ниркові карциноми.

32. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарського засобу, призначеного для хіміотерапії ракових захворювань.

33. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарських засобів, призначених для хіміотерапії ракових захворювань, використовуваних індивідуально або у комбінації.

34. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-16 або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище сполук формули (I) для одержання лікарських засобів, призначених для використання індивідуально або у комбінації з хіміотерапією або променевою терапією або, альтернативно, у комбінації з іншими терапевтичними агентами.

35. Застосування сполук формули (I) за п. 34, при якому терапевтичними агентами можуть бути звичайно використовувані протипухлинні засоби.

36. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-35 як інгібітори HSP90, причому вказані вище сполуки формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище сполук формули (I), а також їх проліків.

Даний винахід стосується нових хімічних сполук, похідних флуорену, і, більш конкретно, нових похідних 4-(бензімідазол-2-іл)флуорену або 4-(азабензімідазол-2-іл)флуорену, композицій, що містять їх, і їх застосування як лікарських засобів.

Більш конкретно, відповідно до першого аспекту, винахід стосується нових похідних 4-(бензімідазол-2-іл)флуорену або 4-(азабензімідазол-2-іл)флуорену, що володіють цитостатичною активністю і, особливо, інгібуючою активністю відносно білка-шаперона Hsp90, і, більш конкретно, за рахунок інгібування каталітичної активності АТФазного типу білка-шаперона Hsp90.

Білки-шаперони

Молекулярні шаперони сімейства «білків теплового шоку» (HSPs), класифіковані відповідно до їх молекулярної маси (Hsp27, Hsp70, Hsp90 ...), являють собою ключові елементи рівноваги між

синтезом і розщепленням клітинних білків, відповідальних за коректне скручування білків. Вони відіграють вітальну роль у відповідь на клітинний стрес. HSPs, і, зокрема, Hsp90, також залучаються до регуляції різних основних функцій клітин за рахунок їх асоціації з різними білками-мішенями, що приймають активну участь у клітинній проліферації або апоптозі (Jolly C. і Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst, 92, 1564-1572 (2000); Smith D.F. та ін., Pharmacological Rev., 50, 493-513 (1998); Smith D.F., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press, 2001).

Різні людські патології є наслідком некоректного скручування ключових білків, що приводить, зокрема, до нейродегенеративних захворювань внаслідок агрегації деяких білків, як у випадку хвороби Альцгеймера і хореї Гентінгтона або захворювань, пов'язаних з пріонами (Tytell M. і Hooper P.L., Emerging Ther. Targets, 5, 3788-3796 (2001)).

У випадку цих патологій, способи, що стосуються інгібування Hsp90 з метою активації шляхів стресу (наприклад, Hsp90), можуть бути сприятливими відносно шаперона Hsp90 та інгібіторів Hsp90 при лікуванні ракових захворювань:

Шаперон Hsp90, що становить 1-2% білкового складу клітини, нещодавно був виявлений як особливо багатообіцяюча мішень у протираковій терапії (див. огляд: Moloney A. і Workman P., *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2(1), 3-24 (2002); Choisis та ін., *Drug Discovery Today*, 9, 881-888 (2004)). Цей інтерес пов'язаний, особливо, з цитоплазматичними взаємодіями Hsp90 з основними білками-мішенями Hsp90, білками, які беруть активну участь у шести механізмах прогресування пухлин, таких, як визначені Hanahan D. і Weinberg R.A. (*Cell*, 100, 57-70 (2002)), а саме:

- здатність до проліферації за відсутності факторів росту: EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3...;
- здатність уникати апоптозу: мутована форма p53, Akt, виживаність;
- нечутливість до сигналів зупинки проліферації: Cdk4, Plk, Wee1...;
- здатність активувати ангіогенез: VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt...;
- здатність до проліферації без реплікативної межі: hTert...;
- здатність до «вторгнення» у нові тканини і метастазування: c-Met.

З інших білків-мішеней Hsp90, рецептори стероїдних гормонів, такі, як рецептор естрогену або рецептор андрогену, також становлять значний інтерес у рамках протиракових терапій.

Нещодавно було виявлено, що альфа-форма Hsp90 також відіграє позаклітинну роль за рахунок її взаємодії з металопротеазою MMP-2, що бере активну участь у пухлинній інвазії (Eustace B.K. та ін., *Nature Cell Biology*, 6, 507-514(2004)).

Hsp90 утворений двома N- і C-кінцевими доменами, розділеними сильно навантаженою областю. Динамічна взаємодія між цими двома доменами, що координується фіксацією нуклеотидів і кошаперонів, визначає конформацію шаперона і його стан активації. Асоціація білків-мішеней головним чином залежить від природи кошаперонів Hsp70/Hsp40, Hsp60 і т.д. ... і від природи нуклеотиду АДФ або АТФ, пов'язаного з N-кінцевим доменом Hsp90. Так, гідроліз АТФ до АДФ і фактор обміну АДФ/АТФ разом контролюють «машинерію» шаперона, і показано, що досить запобігання гідролізу АТФ до АДФ - АТФазна активність Hsp90 - для вивільнення у цитоплазму білків-мішеней, які тоді будуть руйнувати протеосому (Neckers L. і Neckers K., *Expert Opin. Emerging Drugs*, 7, 277-288 (2002); Neckers L., *Current Medicinal Chemistry*, 10, 733-739 (2003); Piper P.W., *Current Opin. Invest. New Drugs*, 2, 1606-1610 (2001)).

Роль Hsp90 і його інгібіторів у випадку патологій, відмінних від раку:

i) Хорея Гентінгтона: це нейродегенеративне захворювання виникає внаслідок екстенсії триплетів CAG в екзоні 1 гена, що кодує гентінгтин-білок. Показано, що гелданаміцин інгібує агрегацію цього

білка внаслідок суперекспресії шаперонів Hs790 і Hsp40 (*Human Molecular Genetics*, 10, 1307, 2001).

ii) Хвороба Паркінсона: це захворювання виникає внаслідок прогресуючої втрати допамінергічних нейронів і характеризується агрегацією альфа-синуклеїн-білка. Показано, що гелданаміцин здатний захищати дрозозфілу проти токсичності альфа-синуклеїну на рівні допамінергічних нейронів.

iii) Фокальна церебральна ішемія: на тваринній моделі щура показано, що гелданаміцин захищає головний мозок проти церебральної ішемії, і це внаслідок стимулюючого ефекту транскрипції генів, які кодують «білки теплового шоку», за допомогою інгібітору Hsp90.

iv) Хвороба Альцгеймера і розсіяний склероз: ці захворювання виникають частково внаслідок експресії прозапальних цитокинів та індукованої форми NOS (синтаза оксиду азоту) у головному мозку, і ця шкідлива експресія придушується відповіддю на стрес. Зокрема, інгібітори Hsp90 здатні «захоплювати» цю відповідь на стрес, та *in vitro* показано, що гелданаміцин і 17-AAG володіють протизапальною активністю у випадку гліальних клітин головного мозку (*J. Neuroscience Res.*, 67, 461 (2002)).

v) Бічний аміотрофічний склероз: це нейродегенеративне захворювання виникає внаслідок прогресуючої втрати моторних нейронів. Виявлено, що аритмокломол, індуктор білків теплового шоку, уповільнює розвиток захворювання на тваринній моделі (*Nature Medicine*, 10, 402 (2004)). Оскільки показано, що інгібітор Hsp90 також є індуктором білків теплового шоку (*Mol. Cell Biol.*, 19, 8033 (1999); *Mol. Cell Biol.*, 18, 4949 (1998)), можливо, що сприятливий ефект також може бути одержаний у випадку цієї патології для цього типу інгібіторів.

З іншого боку, інгібітор білка Hsp90 може бути потенційно придатний у випадку різних захворювань, відмінних від раку, зазначених вище, таких, як паразитарні, вірусні, грибові інфекції або нейродегенеративні захворювання, і це за рахунок прямого впливу на Hsp90 і окремі білки-мішені. Нижче наводяться деякі приклади.

(vi) Малярія: білок Hsp90 *Plasmodium falciparum* має 59% ідентичності і 69% подібності до людського білка Hsp90, і показано, що гелданаміцин інгібує ріст паразита *in vitro* (*Malaria Journal*, 2, 30 (2003); *J. Biol. Chem.*, 278, 18336 (2003); *J. Biol. Chem.*, 279, 46692 (2004)).

vii) Філяріозози Бругія і Банкрофта: ці філярні лімфатичні паразити мають білок Hsp90, який може бути потенційно інгібований за допомогою інгібіторів людського білка. Насправді, для іншого близького паразита, *Brugia pahangi*, показано, що цей останній є чутливим до інгібування гелданаміцином. Послідовності *B. pahangi* і людини ідентичні на 80% і подібні на 87% (*Int. J. for Parasitology*, 35, 627 (2005)).

viii) Токсоплазмоз: *Toxoplasma gondii*, паразит, відповідальний за токсоплазмоз, володіє білком-шапероном Hsp90, у випадку якого показана індукція під час конверсії тахізоїт-брадізоїт, що відповідає переходу хронічної інфекції в активний ток-

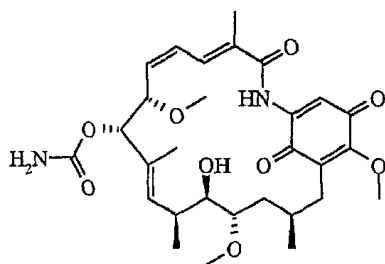
соплазмоз. Крім того, гелданаміцин блокує *in vitro* цю конверсію тахізоїт-брадізоїт (J. Mol. Biol, 350, 723 (2005)).

ix) Резистентні до обробок мікози: можливо, що білок Hsp90 посилює прогресування резистентності до лікарських засобів, дозволяючи розвиватися новим мутаціям. Отже, інгібітор Hsp90, один або у комбінації з іншою противірковою обробкою, може виявлятися придатним у випадку обробки деяких резистентних штамів (Science, 309, 2185 (2005)). Крім того, антитіло анти-Hsp90, що випускається фірмою Neu Tec Pharma, проявляє активність проти *C. albicans*, чутливого і резистентного до флуконазолу, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitanae* і *C. parapsilosis*, *in vivo* (Current Molecular Medicine, 5, 403 (2005)).

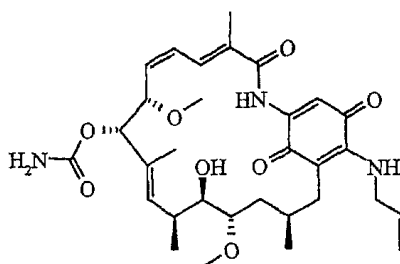
x) Гепатит В: Hsp90 являє собою один з білків хазяїна, що взаємодіє зі зворотною транскриптазою вірусу гепатиту В під час циклу реплікації вірусу. Показано, що гелданаміцин інгібує реплікацію вірусної ДНК та інкапсуляцію вірусної РНК (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 1060 (1996)).

xi) Гепатит С: людський білок Hsp90 бере участь на стадії розщеплення між білками NS2 і NS3 вірусною протеазою. Гелданаміцин і радицикол здатні інгібувати це розщеплення NS2/3 *in vitro* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 13931 (2001)).

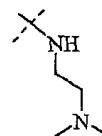
xii) Вірус герпесу: гелданаміцин проявляє активності відносно інгібування реплікації вірусу HSV-1 *in vitro*, і це з хорошим терапевтичним індексом (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48, 867 (2004)). Автори також виявили активність гелданаміцину відносно інших вірусів, як HSV-2, VSV, Cox B3, ВІЛ-1 і коронавірус SARS (дані не наводяться).



Гелданаміцин (1)



17 AAG (2)



17DMAG (3)

Радицикол (4) являє собою також інгібітор Hsp90 природного походження (Roe S.M. та ін., J. Med. Chem., 42, 260-266 (1999)). Однак, якщо він є набагато кращим інгібітором *in vitro* Hsp90, його метаболічна нестабільність стосовно нуклеофілів,

xiii) Денге (або тропічний грип): показано, що людський білок Hsp90 бере участь на стадії проникнення вірусу, утворюючи комплекс, що містить також Hsp70, який служить рецептором вірусу; антитіло анти-Hsp90 зменшує інфекційну здатність вірусу *in vitro* (J. of Virology, 79, 4557 (2005)).

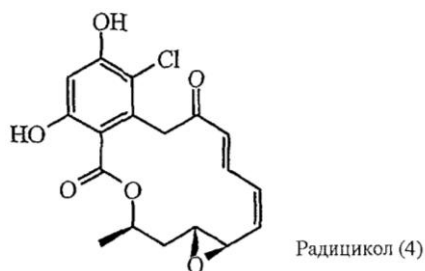
xiv) Спінальна і бульбарна м'язова атрофія (SBMA: Spinal and bulbar muscular atrophy): нейродегенеративне спадкове захворювання, що характеризується екстенсією триплетів CAG у гені рецептора андрогенів. Показано, що 17-AAG, похідне гелданаміцину, має активність *in vivo* у випадку трансгенних тварин, які служать експериментальними моделями цього захворювання (Nature Medicine, 11, 1088 (2005)).

Інгібітори Hsp90

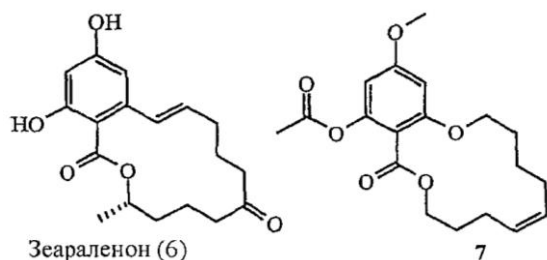
Першими відомими інгібіторами Hsp90 є сполуки сімейства амсаміцинів, зокрема, гелданаміцин (1) і гербіміцин А. Рентгеноскопичні дослідження показали, що гелданаміцин зв'язується з сайтом АТФ N-кінцевого домену Hsp90, де він інгібує АТФазну активність шаперона (Prodromou C. та ін., Cell, 90, 65-75 (1997)).

У наш час фірми NIH і Kosan BioSciences проводять клінічну розробку 17AAG (2), що представляє собою інгібітор Hsp90, який походить від гелданаміцину (1), що блокує АТФазну активність Hsp90, зв'язуючись з N-кінцевим сайтом розпізнавання АТФ. Результати клінічних випробувань фази I 17AAG (1) сьогодні приводять до ініціювання випробувань фази II, однак, також орієнтують на пошуки більш розчинних похідних, таких, як аналог (3) (17DMAG, фірма Kosan BioSciences), що несе диметиламінований ланцюг замість метокси-залишку, і оптимізованих готових лікарських форм з 17AAG (CNF1010, фірма Conforma Therapeutics):

що допускаються, робить його використання *in vivo* складним. Набагато більш стабільні оксимні похідні, такі, як KF 55823 (5) або KF 25706, розроблені фірмою Kyowa Hakko Kogyo (Soga та ін., Cancer Research, 59, 2931-2938 (1999)).

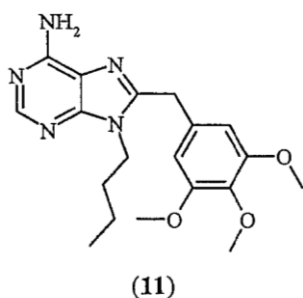


Також нещодавно були описані структури природного походження, близькі до радіциколу, як



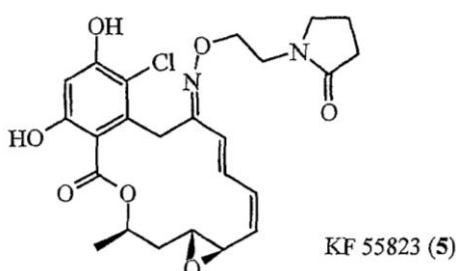
Інгібітор Hsp90 природного походження, новобіоцин (10), зв'язується з іншим сайтом АТФ, розташованим у С-кінцевому домені білка (Itoh H. та ін., Biochem. J., 343, 697-703 (1999)).

Депептид, який називають піпаламіцином або ICI101, тільки нещодавно був описаний як неконкурентний інгібітор АТФ-сайту Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 310, 1288-1295 (2004)).

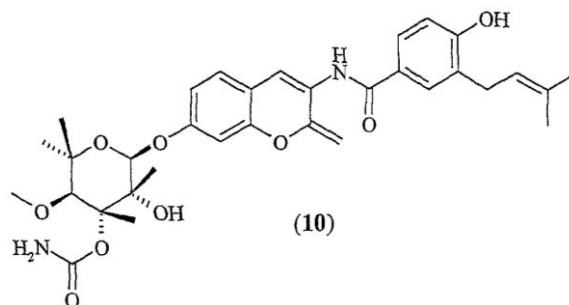
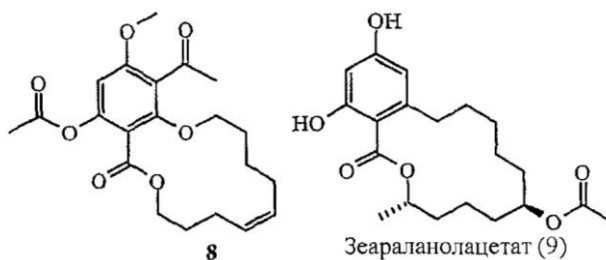


У заявці на патент WO-2004/072080 (Cellular Genomics) описується сімейство 8-гетероарил-6-фенілімідазо-[1,2-a]-піразинів як модуляторів активності Hsp90.

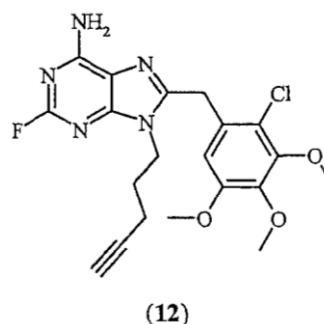
У заявці на патент WO-2004/050087 (Ribotarget/Vernalis) описується сімейство піразолів, придатних для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.



зеараленон (6) фірми Conforma Therapeutics (WO 03041643), або сполуки (7-9).



Пурини, як сполуки PU3 (11) (Chiosis та ін., Chem. Biol., 8, 289-299 (2001)) і PU24FCI (12) (Chiosis та ін., Curr. Cane. Drug Targets, 3, 371-376 (2003)), також описані як інгібітори Hsp90:



У заявці на патент WO-2004/056782 (Vernalis) описується нове сімейство піразолів, придатних для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.

У заявці на патент WO-2004/07051 (Vernalis) описується сімейство арилізоксазолів, придатних для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.

У заявці на патент WO-2004/096212 (Vernalis) описується третє сімейство піразолів, придатних

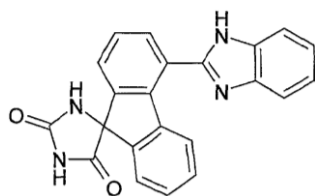
для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.

У заявці на патент WO-2005/00300 (Vernalis) описуються, загалом, заміщені арильними радикалами 5-членні гетероцикли, придатні для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.

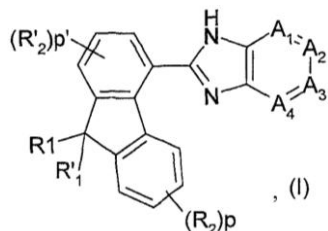
У заявці на патент WO-2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) описується сімейство похідних бензофенону як інгібіторів Hsp90, придатних для лікування пухлин.

У заявці на патент WO-2005/215528 (Vernalis) описується сімейство похідних піримідотіофену, придатних для лікування патологій, пов'язаних з інгібуванням «білків теплового шоку», таких, як шаперон Hsp90.

В European Journal of Medicinal Chemistry, 23(2), 165-172 (1988), описується одержання та активність, що інгібує альдолредуктазу, сполуки CAS 116792-62-2, наведеної нижче:



Даний винахід стосується продуктів формули (I):



в якій:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N або NRb; де Rb означає алкіл, алкоксил або OH;

R1 і R1' є такими, що:

або R1 і R1', однакові або різні, є такими, що один з R1 і R1' означає атом водню або атом галогену або радикал, вибраний з C1-C3-алкілу, C1-C3-алкоксилу, алкіл-OH, CF3, ціаногрупи, карбоксилу і карбоксамідогрупи; а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з H; галогену; CF3; гідроксилу; меркаптогрупи; нітрогрупи; аміногрупи; NH-OH; NH-CO-H; NH-CO-OH; NH-CO-Оалкілу; NH-CO-NH2; карбоксилу; CN; CO-NH2; X-(CH2)m-алкілу; X-(CH2)m-циклоалкілу; X-(CH2)m-гетероциклоалкілу; X-(CH2)m-арили або X-(CH2)m-гетероарили, де X означає простий зв'язок, CH2, CH=CH, CH2-O, CH2-NH, CH2-C(O), CH2-C(O)-O, CH2-C(O)-NH, CH2-NH(CO), CH2-NH-S(O), CH2-NH-S(O)2, O, S, NH, O-C(O), C(O)-NH, -NH-C(O), -NH-C(O)-C(O)-, -NH-C(O)-NH; NH-CS, NH-S(O) або NH-S(O)2, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-; де m=0, 1 або 2; причому всі алкільні,

циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал =O; =S; =N-OH; =N-NH2; -N-NH-CO-NH2; =CH-OH; =Y1-(CH2)m-арил або =Y1-(CH2)m-гетероарил, в якому Y1 означає CH, CH-CO, CH-CO-NH, N, N-O або N-NH-, де m=0, 1 або 2, і в яких арил і гетероарил є такими, як зазначені вище, і можливо заміщені;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють частково насичений 4-6-членний цикл, що можливо містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, N або NR4, де R4 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, CF3, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, гідроксилу, меркапто групи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксилу, алкілтіогрупи (метилтіогрупи); карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом; карбоксамідогрупи, CO-NH(алкіл) і CO-N(алкіл)2, причому всі алкільні, алкоксильні і алкілтіогрупи можливо заміщені;

p і p', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

Ra вибирають з групи, що складається з H; галогену; CF3; гідроксилу; OCF3; SO2-NH2; SO2-NH(alk); SO2-N(alk)2; меркаптогрупи, нітрогрупи; аміногрупи; NH(alk); N(alk)2; NH-OH; NH-CO-H; NH-CO-NH2; карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом, що сам можливо заміщений; CN; CO-NH2; Y-(CH2)n-алкілу; Y-(CH2)n-циклоалкілу; Y-(CH2)n-гетероцикло-алкілу; Y-(CH2)n-арили або Y-(CH2)n-гетероарили, де Y означає простий зв'язок або ж = O, S, NH, O-C(O), C(O)-NH, -C(O)N(CH3)-; CO; NH-C(O); NH-S(O) або NH-S(O)2, де n=0, 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах; а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Даний винахід також стосується продуктів формули (I), в яких:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N або NRb; де Rb означає CH3 або OH;

Ra вибирають з групи, що складається з H; галогену; CF3; гідроксилу; OCF3; SO2-NH2; SO2-NHCH3; SO2-N(CH3)2; меркаптогрупи, нітрогрупи; аміногрупи; NH(CH3); N(CH3)2; NH-OH; NH-CO-H; NH-CO-NH2; карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом, що сам можливо заміщений; CO2-CH3; CO2-(CH2)3-N(CH3)2; CN; CO-NH2; Y-(CH2)n-алкілу; Y-(CH2)n-циклоалкілу; Y-(CH2)n-гетероциклоалкілу; Y-(CH2)n-арилу або Y-(CH2)n-гетероарилу, де Y означає простий зв'язок або ж - O, C(O)-NH, -C(O)N(CH3)-; CO; де n=0, 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому інші замісники R1, R1', R2, R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого з зазначених вище;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Даний винахід стосується продуктів формули (I), таких, як зазначені вище, в якій:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N;

R1 і R1' є такими, що:

або R1 і R1', однакові або різні, є такими, що один з R1 і R1' означає атом водню або атом галогену або радикал, вибраний з C1-C3-алкілу, C1-C3-алкоксилу, алкіл-OH, CF3, ціаногрупи, карбоксилу і карбоксамідогрупи; а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з H; галогену; CF3; гідроксилу; меркаптогрупи; нітрогрупи; аміногрупи; NH-OH; NH-CO-H; NH-CO-OH; NH-CO-Оалкілу; NH-CO-NH2; карбоксилу; CN; CO-NH2; X-(CH2)m-алкілу; X-(CH2)m-циклоалкілу; X-(CH2)m-гетероциклоалкілу; X-(CH2)m-арилу або X-(CH2)m-гетероарилу, де X означає простий зв'язок, CH2, CH=CH, CH2-O, CH2-NH, CH2-C(O), CH2-C(O)-O, CH2-C(O)-NH, CH2-NH-(CO), CH2-NH-S(O), CH2-NH-S(O)2, O, S, NH, O-C(O), C(O)-NH, -NH-C(O), -NH-C(O)-C(O)-, -NH-C(O)-NH; NH-CS, NH-S(O) або NH-S(O)2, де m=0, 1 або 2; причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S,

N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал -O; =S; =N-OH; =N-NH2; =N-NH-CO-NH2; =CH-OH; =Y1-(CH2)m-арил або =Y1-(CH2)m-гетероарил, в якому Y1 означає CH, CH-CO, CH-CO-NH, N, N-O або N-NH-, де m=0, 1 або 2, і в яких арил і гетероарил є такими, як зазначені вище, і можливо заміщені;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють частково насичений 4-6-членний цикл, що можливо містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, N або NR4, де R4 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, CF3, нітрогрупи, ціаногрупи, алкілу, гідроксилу, меркаптогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксилу, алкілтіогрупи, карбоксилу, вільного або етерифікованого; карбоксамідогрупи, CO-NH(алкіл) і CO-N(алкіл)2;

p і p', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

Ra вибирають з групи, що складається з H; галогену; CF3; гідроксилу; меркаптогрупи, нітрогрупи; аміногрупи; NH-OH; NH-CO-H; NH-CO-NH2; карбоксилу; CN; CO-NH2; Y-(CH2)n-алкілу; Y-(CH2)n-циклоалкілу; Y-(CH2)n-гетероциклоалкілу; Y-(CH2)n-арилу або Y-(CH2)n-гетероарилу, де Y=O, S, NH, O-C(O), C(O)-NH, NH-C(O); NH-S(O) або NH-S(O)2, де n=0, 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

У випадку продуктів формули (I) і у наведеному нижче, зазначені терміни мають наступні значення:

- термін «галоген» означає атоми фтору, хлору, бромю або йоду і, переважно, атоми фтору, хлору або бромю;

- термін «алкільний радикал» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю, вибраний з метильного, етильного, пропільного, ізопропільного, бутильного, ізобутильного, втор-бутильного, трет-бутильного, пентильного, ізопентильного, втор-пентильного, трет-пентильного, неопентильного, гексильного, ізогексильного, втор-гексильного,

трет-гексильного і також гептильного, октильного, нонільного, децильного, ундецильного і додецильного радикалів, а також їх лінійних або розгалужених ізомерів положення. Більш конкретно, слід назвати алкільні радикали якнайбільше з 6 атомами вуглецю і, зокрема, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, лінійний або розгалужений пентил, лінійний або розгалужений гексил;

- термін «алкенільний радикал» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю і, переважно, 4 атоми вуглецю, вибраний, наприклад, з наступних значень: етеніл або вініл, пропеніл або аліл, 1-пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл і деценіл, а також їх лінійні або розгалужені ізомери положення. З алкенилів особливо слід назвати аліл або бутеніл;

- термін «алкінільний радикал» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю і, переважно, 4 атоми вуглецю, вибраний, наприклад, з наступних значень: етиніл, пропініл або пропаргіл, бутиніл, н-бутиніл, ізобутиніл, 3-метилбут-2-иніл, пентиніл або гексиніл, а також їх лінійні або розгалужені ізомери положення. З алкінілів особливо слід назвати пропаргіл;

- термін «алкоксигрупа» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю і, переважно, 6 атомів вуглецю, вибраний, наприклад, з метоксигрупи, етоксигрупи, пропоксигрупи, ізопроксигрупи; лінійної, вторинної або третинної бутоксигрупи; пентоксигрупи, гексоксигрупи і гептоксигрупи, а також їх лінійних або розгалужених ізомерів положення;

- термін «алкілтіогрупа або алкіл-S-» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю, і являє собою, зокрема, метилтіогрупу, етилтіогрупу, ізопропілтіогрупу і гептилтіогрупу. У випадку радикалів, що включають атом сірки, атом сірки може бути окиснений до радикала SO або S(O)<sub>2</sub>;

- термін «ацильний радикал або r-CO-» означає лінійний або розгалужений радикал, що включає якнайбільше 12 атомів вуглецю, в якому радикал r означає атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, циклоалкенільний радикал, гетероциклоалкільний радикал або арильний радикал, причому ці радикали мають значення, вказані вище, і можливо заміщені, як зазначено; слід назвати, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил або бензоїл, або ще валерил, гексаноїл, акрилоїл, кротоноїл або карбамоїл;

- термін «циклоалкільний радикал» означає карбоциклічний, моно- або біциклічний, 3-10-членний радикал і означає, зокрема, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил;

- термін «циклоалкілалкільний радикал» означає радикал, у випадку якого циклоалкіл і алкіл вибирають з вказаних вище значень; цей радикал, таким чином, означає, наприклад, циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил і циклогептилметил;

- під терміном «ацилоксигрупа» розуміють ацил-O-, в яких ацил має вказане вище значення; слід назвати, наприклад, ацетокси- або пропіонілоксигрупу;

- під терміном «ациламіногрупа» розуміють ацил-N-, в яких ацил має вказане вище значення;

- термін «арильний радикал» означає ненасичені, моноциклічні або утворені конденсованими циклами, карбоциклічні радикали. Як приклади такого арильного радикала можна назвати феніл або нафтил;

- під терміном «арилалкіл» розуміють радикали, що утворюються за рахунок комбінації вказаних вище, можливо заміщених, алкільних радикалів і також вказаних вище, можливо заміщених, арильних радикалів; слід назвати, наприклад, радикали бензил, фенетил, 2-фенетил, трифенілметил або нафтилметил;

- термін «гетероциклічний радикал» означає насичений (гетероциклоалкільний) або частково або повністю ненасичений (гетероарильний), моноциклічний або біциклічний, 4-10-членний карбоциклічний радикал, що переривається одним або декількома гетероатомами, однаковими або різними, вибраними з атомів кисню, азоту або сірки.

Як гетероциклоалкільні радикали можна назвати, зокрема, діоксолановий, діоксановий, дитіолановий, тіооксолановий, тіооксановий радикали; оксираніл, оксоланіл, діоксоланіл, піперазиніл, піперидил, піролідиніл, імідазолідиніл, діазепініл, імідазолідин-2,4-діон, піразолідиніл, морфолініл або ще тетрагідрофурил, гексагідропіраніл, тетрагідротієніл, хроманіл, дигідробензофураніл, індолініл, пергідропіраніл, піріндолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл або тіазолідиніл, причому всі ці радикали можливо заміщені.

З гетероциклоалкільних радикалів можна назвати, зокрема, піперазиніл, можливо заміщений; N-метилпіперазиніл, піперидил, можливо заміщений; піролідиніл, можливо заміщений; імідазолініл, піразолідиніл, морфолініл, гексагідропіраніл або тіазолідиніл.

Під терміном «гетероциклоалкілалкільний радикал» розуміють радикали, в яких гетероциклоалкільний і алкільний залишки мають вказані вище значення; з 5-членних гетероарильних радикалів можна назвати 2-фурил, 3-фурил, 2-піроліл, 3-піроліл, тетразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, діазоліл, тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіатриазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тієніл, 2-тієніл, 3-тієніл, триазолільні групи.

З 6-членних гетероарильних радикалів можна назвати, зокрема, піридил, такий, як 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил, піримідил, такий, як, наприклад, 2-піримідил, піримідиніл, такий, як, наприклад, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, такий, як, наприклад, 3-піразиніл, 4-піразиніл.

Як конденсовані гетероарильні радикали, що містять щонайменше один гетероатом, вибраний з атомів сірки, азоту і кисню, можна назвати, наприклад, бензотієніл, такий, як 3-бензотієніл, бензофурил, бензофураніл, бензопіроліл, бензімідазо-

ліл, бензоксазоліл, тіонафтил, індоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл, азаіндоліл і нафтиридиніл.

З конденсованих гетероарильних радикалів можна назвати, особливо, бензотієніл, бензофуранил, індоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, нафтиридиніл, індазоліл, хіноліл, такий, як 4-хіноліл, 5-хіноліл, ізохіноліл, азаіндоліл, такий, як 4-азаіндоліл, 3-азаіндоліл, імідазо(4,5)піридиніл, хроменіл, індолізиніл, хіназолініл, причому ці радикали можливо заміщені, як зазначено у випадку гетероарильних радикалів.

Під терміном «алкіламіногрупа» розуміють групи, в яких алкільний радикал вибирають з вказаних вище алкільних радикалів. Переважні алкільні радикали якнайбільше з 4 атомами вуглецю, і можна назвати, наприклад, метиламіно-, етиламіно-, пропіламіно- або бутиламіногрупу, лінійну або розгалужену.

Під терміном «діалкіламіногрупа» розуміють групи, в яких алкільні радикали, однакові або різні, вибирають з вказаних вище алкільних радикалів. Як зазначено вище, переважні алкільні радикали якнайбільше з 4 атомами вуглецю, і можна назвати, наприклад, диметиламіно-, діетиламіно-, метилетиламіногрупу, лінійну або розгалужену.

Термін «циклічний амін» означає 3-10-членний моноциклічний або біциклічний радикал, в якому щонайменше один атом вуглецю замінений атомом азоту, причому цей циклічний радикал може включати також один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, SO<sub>2</sub>, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> має вказане вище значення; як приклади таких циклічних амінів можна назвати, наприклад, піроліл, імідазоліл, індоліл, піперидил, морфолініл, піперазиніл, піролідиніл, індолініл, піріндолініл або тетрагідрохіноліл. Переважні радикали піперидиніл, морфолініл або піперазиніл.

Термін «пацієнт» означає людей, але також і інших ссавців.

Термін «проліки» означає продукт, який може бути перетворений *in vivo* за рахунок метаболічних механізмів (таких, як гідроліз) у продукт формули (I). Наприклад, складний ефір продукту формули (I), що містить гідроксильну групу, шляхом гідролізу *in vivo* може бути перетворений в його основну молекулу. Або ще, складний ефір продукту формули (I), що містить карбоксильну групу, шляхом гідролізу *in vivo* може бути перетворений в його основну молекулу.

Як приклади складних ефірів продуктів формули (I), які містять гідроксильну групу, можна назвати такі, як ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-*b*-гідроксинафтоати, гентизати, ізетіонати, ди-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і хінати.

Особливо придатні складні ефіри продуктів формули (I), які містять гідроксильну групу, можуть бути одержані з кислотних залишків, таких, як такі, описані Bundgaard та ін., J. Med. Chem., 32, 2503-2507 (1989): ці складні ефіри включають, зокрема, заміщені (амінометил)бензоати, діалкіламінометилбензоати, в яких дві алкільні групи можуть бути

зв'язані разом або можуть бути перервані атомом кисню або атомом азоту, можливо заміщеним, або алкілованим атомом азоту, або ще (морфолінометил)бензоати, наприклад, 3- або 4-(морфолінометил)бензоати, і (4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати, наприклад, 3- або 4-(4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати.

Карбоксильний радикал або карбоксильні радикали продуктів формули (I) можуть бути перетворені у сіль або етерифіковані за допомогою різних груп, відомих фахівцеві у даній галузі, з яких можна назвати, як невичерпні приклади, наступні сполуки:

- зі сполук для солеутворення, неорганічні основи, такі, як, наприклад, еквівалент натрію, калію, літію, кальцію, магнію або амонію, або органічні основи, такі, як, наприклад, метиламін, пропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, N,N-диметилетаноламін, трис(гідроксиметил)амінометан, етаноламін, піридин, піколін, дициклогексиламін, морфолін, бензиламін, прокаїн, лізин, аргінін, гістидин, N-метилглуксамін;

- зі сполук для етерифікації, алкільні радикали для утворення алкоксикарбонільних груп, таких, як, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл, причому ці алкільні радикали можуть бути заміщені радикалами, вибраними, наприклад, з атомів галогену, гідроксилу, алкоксилу, ацилу, ацилоксигрупи, алкілтіогрупи, аміногрупи або арилу, як, наприклад, у випадку хлорметильної, гідроксипропільної, метоксиметильної, пропіонілоксиметильної, метилтіометильної, диметиламіноетильної, бензильної або фенетильної груп.

Під терміном «етерифікований карбоксил» розуміють, наприклад, такі радикали, як алкілоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутіл- або трет-бутилоксикарбоніл, циклобутилоксикарбоніл, циклопентилоксикарбоніл або циклогексилоксикарбоніл.

Можна також назвати радикали, утворені з легко відщеплюваними складноефірними залишками, такі, як метоксиметил, етоксиметил; ацилоксіалкільні радикали, такі, як півалоїлоксиметил, півалоїлоксіетил, ацетоксиметил або ацетоксіетил; алкілоксикарбонілоксіалкільні радикали, такі, як метоксикарбонілоксиметил або метоксикарбонілоксіетил, ізопропілокси-карбонілоксиметил або ізопропілоксикарбонілоксіетил.

Перелік таких складноефірних радикалів можна знайти, наприклад, у Європейському патенті 0034536.

Під терміном «амідований карбоксил» розуміють радикали типу -CONH<sub>2</sub>, атоми водню яких можливо заміщені одним або двома алкільними радикалами з утворенням алкіламіногруп або діалкіламіногруп, які самі можливо заміщені, як зазначено вище або нижче, причому ці радикали також з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічний амін, такий, як зазначений вище.

Під терміном «перетворений у сіль карбоксил» розуміють солі, утворені, наприклад, з еквівален-



том натрію, калію, літію, кальцію, магнію або амонію. Можна також назвати солі, утворені з органічними основами, такими, як метиламін, пропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін. Переважає натрієва сіль.

Коли продукти формули (I) включають аміногрупу, перетворювану у сіль за рахунок кислоти, зрозуміло, що ці солі кислот також становлять частину винаходу. Можна назвати солі, утворені, наприклад, з соляною кислотою або метансульфо кислотою.

Адитивними солями неорганічних або органічних кислот продуктів формули (I) можуть бути, наприклад, солі, утворені з соляною, бромоводневою, йодоводневою, азотною, сірчаною, фосфорною, пропіоною, оцтовою, трифтороцтовою, мурашиною, бензойною, малеїною, фумаровою, бурштиною, винною, лимонною, щавлевою, гліоксиловою, аспарагіною, аскорбіною кислотами; з алкілмоносульфокислотами, такими, як, наприклад, метансульфокислота, етансульфокислота, пропансульфокислота; з алкілдисульфокислотами, такими, як, наприклад, метандисульфокислота, альфа, бета-етандисульфокислота; з арилмоносульфокислотами, такими, як бензолсульфокислота, і з арилдисульфокислотами.

Слід нагадати, що стереоізомерія може бути визначена, у її широкому змісті, як ізомерія сполук, що мають однакові структурні формули, але різні групи яких мають різне просторове розташування, такі, як, зокрема, у випадку монозаміщених циклогексанів, замісник яких може знаходитися в аксіальному або екваторіальному положенні, і у випадку різних можливих обертованих конформацій похідних етану. Однак, існує інший тип стереоізомерії, що виникає внаслідок різних просторових розташувань фіксованих замісників, або біля подвійних зв'язків, або біля циклів, що часто називають геометричною ізомерією або цис-транс-ізомерією. Термін «стереоізомерія» у даній заявці використовують у його найширшому значенні і, отже, він стосується сукупності вказаних вище сполук.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N;

Ra вибирають з групи, що складається з H; галогену; гідроксилу; меркаптогрупи, аміногрупи; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-алкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-циклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероциклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арила або Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарила, де Y=O і де n=0, 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому інші замісники R1, R1', R2, R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоі-

зомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N;

Ra вибирають з групи, що складається з H; галогену; гідроксилу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-алкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-циклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероциклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арила або Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарила, де Y=O і де n=2 або 3;

причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому інші замісники R1, R1', R2, R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких:

A1, A2, A3 і A4 є такими, що або всі 4 означають CRa, або один означає CRa, а три інші, однакові або різні, означають N або CRa, де Ra означає H; галоген; гідроксил або алкоксил;

причому інші замісники R1, R1', R2, R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Коли Ra означає алкоксил, то Ra являє собою, зокрема, метоксигрупу.

Більш конкретно, об'єктом даного винаходу є продукти наведеної вище формули (I), в яких один з A2 або A3 означає N, а інший з A2 або A3, також як A1 і A4, означає CH;

причому інші замісники R1, R1', R2, R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти формули (I), такі, як зазначені вище, в яких R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, метилу, ети-

лу, аміногрупи, метоксигрупи,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-NHalk}$ ,  $\text{CH}_2\text{-N(alk)}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-Oalk}$ ;

р і р', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники A1, A2, A3, A4, R1 і R1' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи;

р і р', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники A1, A2, A3, A4, R1 і R1' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, метилу;

р і р', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому інші замісники A1, A2, A3, A4, R1 і R1' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Зокрема, у продуктах формули (I) відповідно до даного винаходу, R2 і R2' можуть бути такими, що R2' означає атом водню, а R2 вибирають з усіх значень, зазначених вище для R2 і R2'.

Зокрема, R2 і R2' обидва означають атоми водню.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), в яких R1 і RT є такими, що:

або R1 і R1', однакові або різні, є такими, що один з R1 і R1' означає атом водню,

а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з H; галогену; гідроксилу; аміногрупи;  $\text{NH-CO-H}$ ;  $\text{NH-CO-OH}$ ;  $\text{NH-CO-Oalk}$ ;  $\text{NH-CO-NH}_2$ ; карбоксилу;  $\text{CO-NH}_2$ ;  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-алкілу}$ ;  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-циклоалкілу}$ ;  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-гетероциклоалкілу}$ ;  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-арилу}$  або  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-гетероарилу}$ , де X означає простий зв'язок,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-C(O)}$ ,

$\text{NH}$ ,  $\text{O-C(O)}$ ,  $\text{C(O)-NH}$ ,  $\text{-NH-C(O)}$ ,  $\text{-NH-C(O)-C(O)}$ ,  $\text{-NH-C(O)-NH}$ ;  $\text{NH-CS}$ ,  $\text{NH-S(O)}$  або  $\text{NH-S(O)}_2$ , де  $m=0$ ;

причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR3, де R3 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал  $=\text{O}$ ;  $=\text{S}$ ;  $=\text{N-OH}$ ;  $=\text{N-NH}_2$ ;  $=\text{N-NH-CO-NH}_2$ ;  $-\text{CH-OH}$ ;  $=\text{Y1-(CH}_2\text{)}_m\text{-арил}$  або  $=\text{Y1-(CH}_2\text{)}_m\text{-гетероарил}$ , в якому Y1 означає  $\text{CH}$ ,  $\text{CH-CO}$ ,  $\text{CH-CO-NH}$ , N, N-O або N-NH-, де  $m=0$ , 1 або 2, і в яких арил і гетероарил є такими, як зазначені вище, і можливо заміщені;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють частково насичений 5-6-членний гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, N або NR4, де R4 означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

причому інші замісники A1, A2, A3, A4, R2 і R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Зокрема, у продуктах формули (I), таких, як зазначені вище, коли R1 і R1' є такими, що один з R1 і R1' означає атом водню, а інший з R1 і R1' означає  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-циклоалкіл}$ ,  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-гетероциклоалкіл}$ ,  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-арил}$  або  $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-гетероарил}$ , тоді X означає, зокрема, простий зв'язок,  $\text{NH}$ ,  $\text{O-C(O)}$ ,  $\text{C(O)-NH}$ ,  $\text{-NH-C(O)}$ ,  $\text{-NH-C(O)-C(O)-}$ ,  $\text{-NH-C(O)-NH-}$ ,  $\text{NH-CS}$  або  $\text{NH-S(O)}_2$ , де  $m=0$ , причому всі алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені.

Більш конкретно, об'єктом даного винаходу є продукти наведеної вище формули (I), в яких:

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N або NRb, де Rb означає  $\text{CH}_3$  або OH;

Ra вибирають з групи, що складається з H;  $\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ; галогену;  $\text{CF}_3$ ; гідроксилу;  $\text{OCF}_3$ ;  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ;  $\text{SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ ; меркаптогрупи, нітрогрупи; аміногрупи;  $\text{NH(CH}_3\text{)}$ ;  $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ ;  $\text{NH-OH}$ ;  $\text{NH-CO-H}$ ;  $\text{NH-CO-NH}_2$ ; карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом, що сам можливо заміщений;  $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ;  $\text{CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ ; CN;  $\text{CO-NH}_2$ ;  $\text{CO-(CH}_3\text{)}_2$ ;  $\text{CO-CH}_3$ ;  $\text{CO-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-CH}_3$ ; морфолінілу; піперазиніл- $\text{CH}_3$ ; імідазолініл- $\text{CH}_3$ ; діазепін- $\text{CH}_3$ ;  $-\text{CO-піперазиніл-CH}_3$ ;  $-\text{CO-піролідініл-}$ ;  $\text{Y-(CH}_2\text{)}_n\text{-алкіл-}$ ;  $\text{Y-(CH}_2\text{)}_n\text{-циклоалкіл-}$ ;  $\text{Y-(CH}_2\text{)}_n\text{-гетероциклоалкіл-}$ ;  $\text{Y-(CH}_2\text{)}_n\text{-арилу}$  або  $\text{Y-(CH}_2\text{)}_n\text{-гетероарилу}$ , де Y означає простий зв'язок або ж = O,  $\text{C(O)-NH}$ ,  $\text{-C(O)N(CH}_3\text{)-}$ ; CO; де  $n=0$ , 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можли-

во заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

R1 і R1' є такими, що

або один з R1 і R1' означає атом водню,

а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероциклоалкілу; X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арилу і X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, і, особливо, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, де X означає O-C(O), -NH-C(O) або NH-CS, NH-CO-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CO-, і m=0;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал =N-OH або =N-NH<sub>2</sub>;

R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NHalk, CH<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-Oalk;

p і p', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Більш конкретно, об'єктом даного винаходу є продукти наведеної вище формули (I), в яких R1 і R1' є такими, що:

або один з R1 і R1' означає атом водню, а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероциклоалкілу, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арилу і X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, і, особливо, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, де X означає -O-C(O), -NH-C(O) або NH-CS і m=0;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал =N-OH або =N-NH<sub>2</sub>;

причому всі гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені;

інші замісники A1, A2, A3, A4, R2 і R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого з вказаних вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

У продуктах формули (I), таких, як зазначені вище і нижче, всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені одним або декількома, однаковими

або різними, радикалами, вибраними з атомів галогену; гідроксилу; ціаногрупи; меркаптогрупи; нітрогрупи; вільного, перетвореного у сіль або етерифікованого карбоксилу; тетразолілу; -NH<sub>2</sub>; -NH(alk), -N(alk)(alk); -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-алкілу; -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-фенілу; -C(O)-NH<sub>2</sub>; CO-алкілу; CONH<sub>2</sub>; -C(O)-NH(alk); -C(O)-N(alk)(alk); CO-NH-alk-O-alk; -NH-C(O)-(alk); -N(alk)-C(O)-(alk); -NH-COOалкілу; NH-CO-NH<sub>2</sub>; алкілу, ацилу, алкілтіогрупи, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкоксилу і феноксигрупи, які самі можливо заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксилу, алкоксилу, алкілу, -NH<sub>2</sub>, -NH(alk) і -N(alk)(alk).

Зокрема, всі вказані вище алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали, якщо буде потреба, можуть бути заміщені одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, SH, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-алкілу, CO-NH-alk-O-alk, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NHCOalk, алкілу, гідроксіалкілу, алкоксилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

Алкіл, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з NH<sub>2</sub>, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, арилу, гетероарилу.

Гетероарил, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, SH, NH<sub>2</sub>, NHCOalk, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, алкілу, гідроксіалкілу (CH<sub>2</sub>OH), алкоксилу, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-алкілу, CO-NH-alk-O-alk, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу.

Гетероарил, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з F, Cl, Br, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOalk, такого, як NHCOCH<sub>3</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, алкілу, гідроксіалкілу, такого, як CH<sub>2</sub>OH, або COOalk.

Об'єктом даного винаходу, особливо, є продукти наведеної вище формули (I), в яких

A1, A2, A3 і A4, однакові або різні, означають CRa або N або NRb, де Rb означає CH<sub>3</sub> або OH;

Ra вибирають з групи, що складається з H; CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; галогену; CF<sub>3</sub>; гідроксилу; OCF<sub>3</sub>; SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; меркаптогрупи, нітрогрупи; аміногрупи; NH(CH<sub>3</sub>); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; NH-OH; NH-CO-NH; NH-CO-NH<sub>2</sub>; карбоксилу, вільного або етерифікованого алкільним радикалом, що сам можливо заміщений; CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CN; CO-NH<sub>2</sub>; CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CO-CH<sub>3</sub>; CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>3</sub>; морфолінілу; піперазиніл-CH<sub>3</sub>; імідазолініл-CH<sub>3</sub>; діазепін-CH<sub>3</sub>; -CO-піперазиніл-CH<sub>3</sub>; -CO-піролідінілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-алкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-циклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероциклоалкілу; Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилу або Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарилу, де Y означає простий зв'язок або ж = O, -C(O)-NH-, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)-; CO; і де n=0, 1, 2 або 3; радикалів, у випадку яких алкільні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можли-

во заміщені; циклоалкільний радикал є 3-10-членним; арильний радикал є 6-10-членним; і гетероциклоалкільний і гетероарильний радикали, можливо заміщені, є 4-10-членними, 1-4 гетероатоми яких вибирають з O, S, N або NR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> означає H або алкіл, сам можливо заміщений;

R1 і R1' є такими, що

або один з R1 і R1' означає атом водню,

а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероциклоалкілу, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арилу і X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, і, особливо, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, де X означає -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CO-, і m=0;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал =N-OH або =N-NH<sub>2</sub>;

R2 і R2', однакові або різні, незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, метилу, етилу, аміногрупи, метоксигрупи, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NHalk, CH<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-Oalk;

p і p', однакові або різні, означають, відповідно, цілі числа 1-4 і 1-3;

причому всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) є можливо заміщеними;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу, особливо, є продукти наведеної вище формули (I), в яких:

R1 і R1' є такими, що:

або один з R1 і R1' означає атом водню,

а інший з R1 і R1' вибирають з групи, що складається з X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероциклоалкілу, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-арилу і X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, і, особливо, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарилу, де X означає -O-C(O), -NH-C(O) або NH-CS, і m=0;

або R1 і R1' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють радикал =N-OH або =N-NH<sub>2</sub>;

причому всі гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали є можливо заміщеними;

причому інші замісники A1, A2, A3, A4, R2 і R2' вказаних вище продуктів формули (I) вибирають з будь-якого із зазначених вище значень;

і причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

У продуктах наведеної вище формули (I), таких, як зазначені вище і нижче, всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали можливо заміщені одним або декількома, однаковими

або різними радикалами, вибраними з атомів галогену, гідроксилу, ціаногрупи, меркаптогрупи, нітрогрупи; вільного, перетвореного у сіль або етерифікованого карбоксилу; тетразолілу, -NH<sub>2</sub>, -NH(alk), -N(alk)(alk); -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-алкілу; -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-фенілу; -C(O)-NH<sub>2</sub>; COалкілу; CONH<sub>2</sub>; -C(O)-NH(alk); -C(O)-N(alk)(alk); CO-NH-alk-O-alk; -NH-C(O)-(alk); -N(alk)-C(O)-(alk); -NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, алкілу, ацилу, алкілтіогрупи, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкоксилу і феноксигрупи, які самі можливо заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і гідроксилу, алкоксилу, алкілу, -NH<sub>2</sub>, -NH(alk) і -N(alk)(alk).

Зокрема, всі алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали, зазначені вище, можуть бути, якщо буде потреба, заміщені одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, SH, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-алкілу, CO-NH-alk-O-alk, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NHCOalk, алкілу, гідроксіалкілу, алкоксилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

Алкіл, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з NH<sub>2</sub>, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, арилу, гетероарилу.

Гетероарил, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, SH, NH<sub>2</sub>, NHCOalk, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, алкілу, гідроксіалкілу (CH<sub>2</sub>OH), алкоксилу, COOH, COOalk, CONH<sub>2</sub>, CO-NH-алкілу, CO-NH-alk-O-alk, COалкілу, NH-COOалкілу, NH-CO-NH<sub>2</sub>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу.

Гетероарил, зокрема, можливо заміщений одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з F, Cl, Br, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOalk, такого, як NHCOCH<sub>3</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, алкілу, гідроксіалкілу, такого, як CH<sub>2</sub>OH, або COOalk.

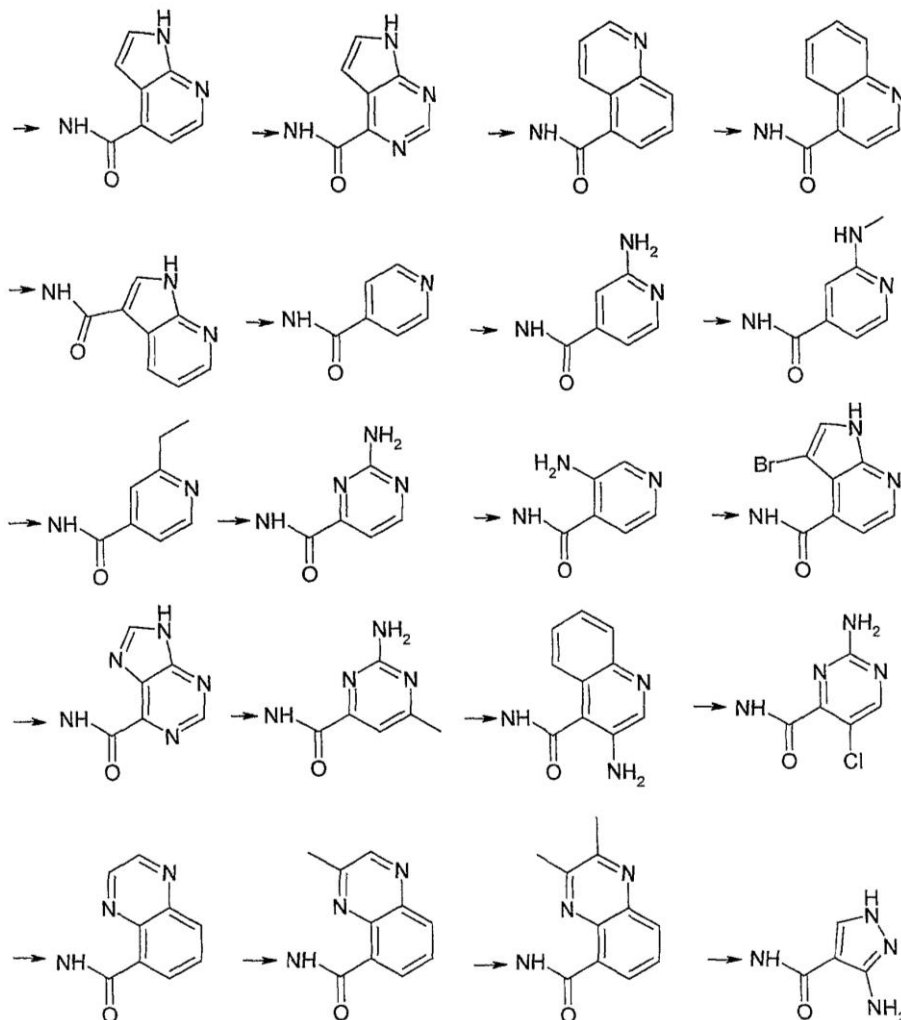
У продуктах наведеної вище формули (I), зокрема, алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) можливо заміщені одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з атомів галогену і алкілу, OH, Оалкілу, NH<sub>2</sub>, NH(alk), NH(alk)<sub>2</sub> і радикалів фенілу, піперазинілу і піролідинілу, які самі можливо заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з атомів галогену і радикалів alk, OH, Оалкілу, NH<sub>2</sub>, NH(alk) і N(alk)<sub>2</sub>.

У продуктах наведеної вище формули (I), зокрема, алкільні радикали, алкоксильні радикали, алкілтіогрупи, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні радикали замісників продуктів формули (I) можливо заміщені одним або декількома, однаковими або різними замісниками, вибраними з атомів галогену і радикалів CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і радикалів фенілу, піперазинілу і піролідинілу, які самі можливо замі-

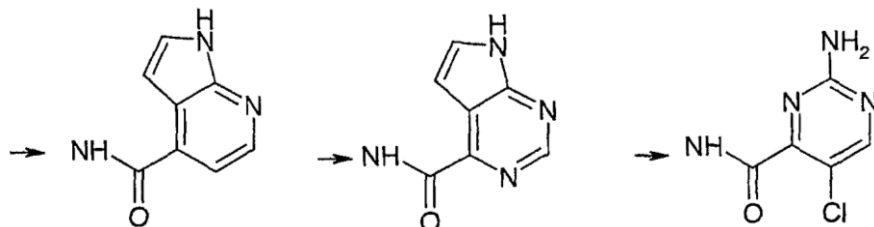
шені одним або декількома замісниками, вибраними з атомів галогену і радикалів  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_3)$  і  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Даний винахід, особливо, стосується сполук, в яких  $\text{R}_1$  і  $\text{R}'_1$  є такими, що один з  $\text{R}_1$  і  $\text{R}'_1$  означає

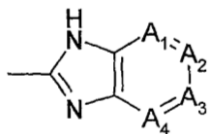
атом водню, а інший означає радикал  $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -гетероарил, в якому  $\text{X}$  означає  $-\text{CO}-\text{NH}-$  і  $m$  і гетероарил мають зазначені вище значення; як приклади нижче вказуються  $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -гетероарильні радикали:



Даний винахід, особливо, стосується  $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -гетероарильних радикалів, зазначених нижче:



Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується також особливо сполук, в яких радикал



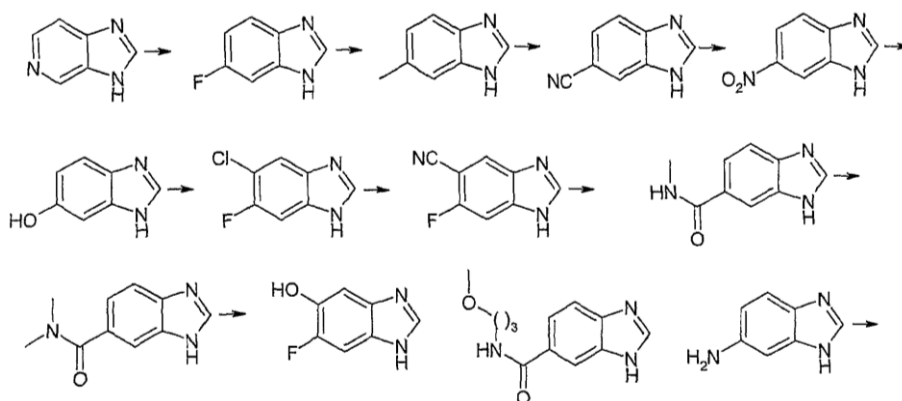
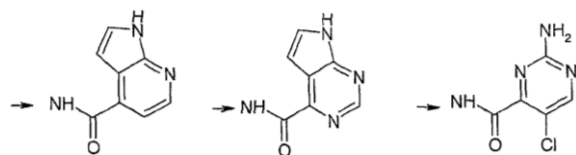
означає або бензімідазольний радикал, в якому  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{A}_3$  і  $\text{A}_4$ , однакові або різні, вибирають зі значень  $\text{CRa}$ , таких, як зазначені вище, або азабензімідазольний радикал, в якому один або два з  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{A}_3$  і  $\text{A}_4$  означає(ють)  $\text{N}$  і три інших або два інших, однакових або різних, вибирають зі значень  $\text{CRa}$ , таких, як зазначені вище.

Так, як приклади нижче вказуються радикали бензімідазольного або азабензімідазольного типу:

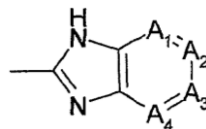


заміщені переважно атомом водню і що положення 7 флуоренового циклу переважно заміщене атомом водню або аміногрупою;

R1 і R'1 є такими, що один з R1 і R'1 означає атом водню, а інший вибирають з групи, що складається з:



і радикал:



означає, зокрема, наступні бензімідазольні і азабензімідазольні радикали:

Даний винахід стосується, зокрема, правообертальних енантіомерів вказаних вище сполук.

Об'єкт даного винаходу є, зокрема, продукти наведеної вище формули (I), назви яких наведені нижче:

- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оніксим (Z,E);
- N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]-гідразин, суміш ізомерів E і Z у співвідношенні 60/40;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оніксим (E);
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піразол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-6-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3-метилізонікотинамід;
- гідрохлорид [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти;





- [4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- діастереоізомер D [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-іл)оцтової кислоти;
- [4-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-фтор-6-морфоліно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-хлор-5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [2-аміно-5-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-гідроксі-5H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-гідроксі-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-метиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-диметиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-(2-диметиламіноетил)амінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(4,5,6,7-тетрафтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-(3-метоксипропіл)амінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-диметилсульфамойл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-((5-(піролідін-1-іл)карбоніл)-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер 2-(9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл)-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти;
- {{4-{5-[2-(піролідін-1-іл)етиламінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-диметиламіно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

- [4-(6-(метил-4(5)-імідазолін-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-{5-[(3-диметиламінопропіл)карбонілокси]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-{5-[(3-гідроксипропіл)амінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл}}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер {4-[5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 7H-піроло[2,3-d]піримідін-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер {4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- метиловий ефір 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-імідазо[4,5-c]піридин-6-карбонової кислоти;
- [4-(6-фтор-5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-фтор-5-гідроксі-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[5-фтор-6-(3-метоксипропокси)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[6-(3-диметиламінопропокси)-5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл}амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу, зокрема, є продукти наведеної вище формули (I), назви яких наведені нижче:

- 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксим (Z,E);
- N-[4-(1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідразин, суміш ізомерів E і Z у співвідношенні 60/40;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксим (E);
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піразол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-5-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-6-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індол-4-карбонової кислоти;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3-метилізонікотинамід;
- гідрохлорид [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1-метил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;

- 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- метиловий ефір 4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-4-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-метиламіноізонікотинамід;
- N-[4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іловий ефір ізонікотинової кислоти;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу, зокрема, є продукти наведеної вище формули (I), назви яких наведені нижче:

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти;
- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксим (E);
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти;
- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- трифторацетат [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;

- 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- метиловий ефір 4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти;
- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-індазол-4-карбонової кислоти;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-с]піридин-7-карбонової кислоти;

- 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іловий ефір ізонікотинової кислоти;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу, зокрема, є продукти наведеної вище формули (I), назви яких зазначені нижче:

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;

- N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;

- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-с]піридин-7-карбонової кислоти;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Об'єктом даного винаходу також є способи одержання продуктів формули (I), таких, як зазначені вище.

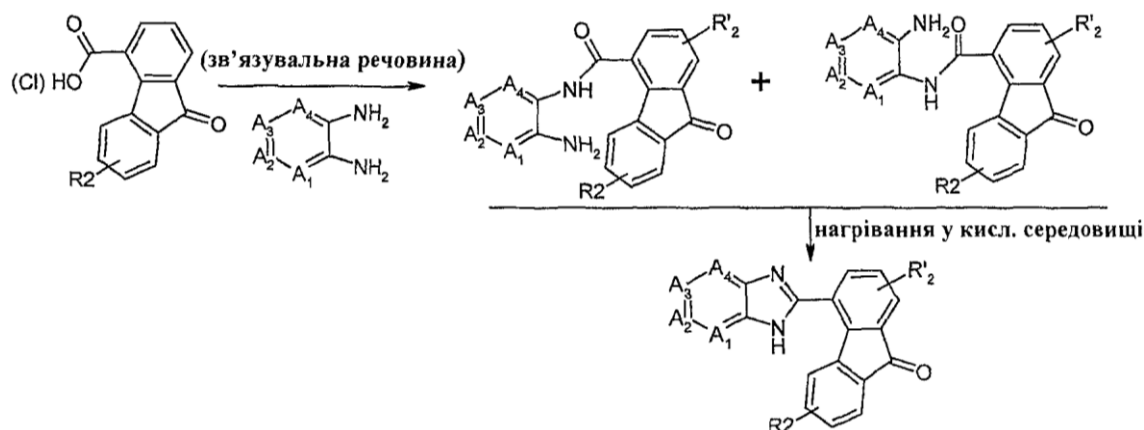
Загалом, продукти загальної формули (I) відповідно до винаходу можуть бути одержані відповідно до різних способів, описаних К.Н. Wiensch і А.Д. Boulton в «Advances in Heterocyclic Chemistry», том 8, стор. 277-302.

Загалом, продукти загальної формули (I) відповідно до винаходу можуть бути одержані переважно згідно з щонайменше одним з чотирьох загальних способів синтезу, які вказуються нижче.

Загальні способи синтезу

Перший загальний спосіб синтезу здійснюють, виходячи з 9-н-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти або її хлорангідриду, такого, як комерційно доступний хлорангідрид 9-н-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти, шляхом утворення циклу бензімідазольного типу. Знайдено, що, у рамках даного винаходу, особливо переважно працювати при здійсненні двох послідовних стадій відповідно до схеми 1:

Схема 1



Коли використовують флуорен-9-он-4-карбонову кислоту, особливо переважно активувати цю кислоту за допомогою зв'язувальної речовини, відомої фахівцеві у даній галузі, такої, як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), у присутності 1-

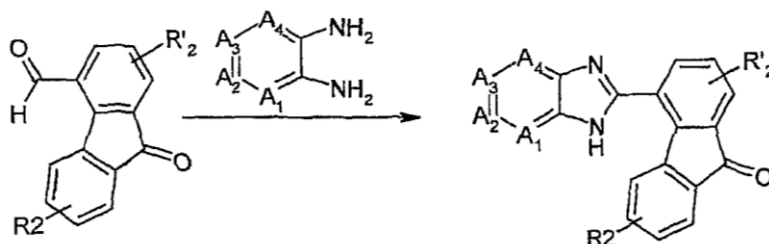
гідроксибензотриазолу (НОВТ). У рамках даного винаходу можуть бути використані різні умови циклізації суміші проміжних амідів, такі, як застосування оцтової кислоти або суміші трифтороцтової кислоти і ангідриду трифтороцтової кислоти. У рамках даного винаходу також особливо переваж-

ним є здійснення цього типу термічної циклізації у кислому середовищі шляхом нагрівання у мікрохвильовому реакторі.

Реакція також може бути здійснена за одну стадію шляхом нагрівання у реагенті, такому, як поліфосфорна кислота, або у трихлориді фосфору.

Другий загальний спосіб синтезу, переважний у рамках даного винаходу, полягає у використанні 9-Н-флуорен-9-он-4-карбоксальдегіду, такого, як 9-Н-флуорен-9-он-4-карбоксальдегід, що може бути одержаний згідно з *Helv. Chim. Acta*, 55, 1973-1978 (1972), шляхом утворення циклу бензімідазольного або азабензімідазольного типу відповідно до схеми 2:

Схема 2



У цьому випадку, у рамках даного винаходу, особливо переважно працювати: - або шляхом мікрохвильового нагрівання у присутності діоксиду кремнію, згідно з *Tetrahedron Lett.*, 39, 4481-4484 (1998);

- або у присутності дихлордиціанобензохінону (DDQ), згідно з *Tetrahedron*, 51, 5813-5818(1995);

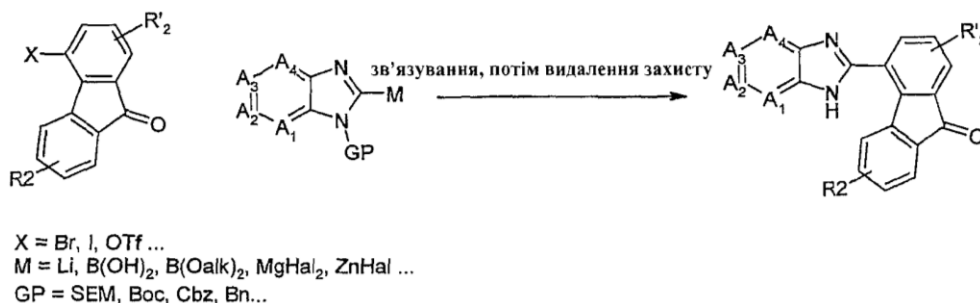
- або у присутності суміші тіонілхлориду і піридину, відповідно до Європейського патенту 511187.

У цьому випадку, у рамках даного винаходу, особливо переважно працювати у присутності

хлориду тривалентного заліза, згідно з *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 635-642 (2006).

Третій загальний спосіб синтезу полягає у здійсненні реакції зв'язування 9Н-4-галогенфлуорен-9-ону, такого, як 9Н-4-бромфлуорен-9-он, що може бути одержаний згідно з *J. Amer. Chem. Soc.*, 2443-2446 (1935), або 9Н-4-йодфлуорен-9-он, що може бути одержаний згідно з *Helv. Chim. Acta*, 3044-3049 (1973), з металоорганічним похідним, що походить від бензімідазолу - або азабензімідазолу -, NH-група якого захищена, відповідно до схеми 3:

Схема 3



У рамках даного винаходу, особливо переважним є використання бензильної групи (Bn) або (триметилсилілетил)оксиметильної групи (SEM) для захисту бензімідазольного похідного.

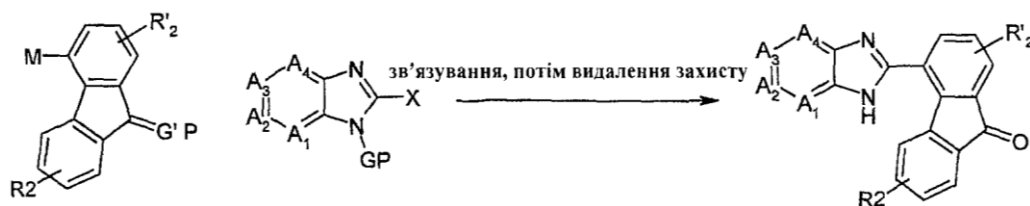
У рамках даного винаходу, особливо переважним є використання або літійвмісної сполуки, або боронової кислоти як металоорганічного похідного бензімідазолу.

У рамках даного винаходу, особливо переважним є здійснення реакції зв'язування у присутності

каталізатора, похідного палладію-(O), в умовах реакції типу Suzuki.

Також може бути передбачене зворотне зв'язування, зокрема, при використанні похідних 2-йодбензімідазолу - або аза-аналога бензімідазолів - NH-група якого захищена, з металоорганічними похідними флуорен-9-онів - карбонільна група яких захищена - відповідно до схеми 3':

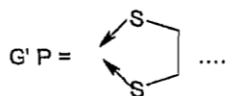
## Схема 3'



X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)<sub>2</sub>, B(Oalk)<sub>2</sub>, MgHal<sub>2</sub>, ZnHal ...

GP = SEM, Boc, Cbz, Bn...

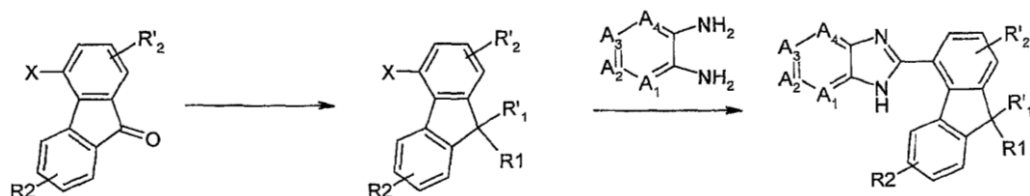


Перетворення радикала C=O у радикали CR1R'1, такі, як зазначені у загальній формулі (I), може бути здійснене відповідно до загальних способів, відомих фахівцям у даній галузі, зокрема, таких, описаних у:

«Comprehensive Organic Chemistry» авторами D. Barton та ін. (Pergamon Press);

«Advanced Organic Chemistry» автором J. Marsh (Wiley Interscience).

Четвертий загальний спосіб синтезу полягає у здійсненні спочатку перетворення радикала C=O ефіру 9-оксофлуорен-4-карбонової кислоти у радикали CR1R'1, такі, як зазначені у загальній формулі (I), потім в утворенні радикала бензімідазольного або азабензімідазольного типу, відповідно до наведеної нижче схеми:



У рамках даного винаходу, особливо переважним є утворення радикала бензімідазольного або азабензімідазольного типу шляхом:

- або прямо, виходячи зі складного ефіру (X=CO<sub>2</sub>Me або CO<sub>2</sub>Et), працюючи при температурі кипіння зі зворотним холодильником розчинника, такого, як толуол, у присутності триметилалюмінію;

- або перетворення складного ефіру у кислоту (X=CO<sub>2</sub>H) або у хлорангідрид кислоти (X=COCl), і працюючи в умовах, описаних у випадку загального способу 1;

- або перетворення складного ефіру в альдегід (X=CHO) і працюючи в умовах, описаних у випадку загального способу 2.

У цьому останньому випадку, у рамках даного винаходу, особливо переважно працювати у дві стадії: відновлюючи спочатку складний ефір до первинного спирту (X=CH<sub>2</sub>OH), зокрема, за допомогою дізопропілалюмінійгідриду; потім повторно окиснюючи одержаний первинний спирт до альдегіду (X=CHO), зокрема, за допомогою 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду.

Продукти, що становлять об'єкт даного винаходу, мають фармакологічні властивості, які представляють інтерес; встановлено, що вони володіють, зокрема, інгібуючими властивостями відносно

АТФазної активності білків-шаперонів. З цих білків-шаперонів особливо необхідно назвати HSP90.

Продукти, що відповідають загальній формулі (I), такі, як зазначені вище, таким чином, володіють значною інгібуючою активністю відносно білка-шаперона Hsp90.

Тести, що наводяться нижче в експериментальній частині, ілюструють інгібуючу активність продуктів відповідно до даного винаходу відносно таких білків. Ці властивості, отже, роблять продукти загальної формули (I) відповідно до даного винаходу придатними як лікарські засоби для лікування злоякісних пухлин.

Продукти формули (I) можуть бути також використані у галузі ветеринарії.

Об'єктом винаходу, отже, є застосування як лікарських засобів фармацевтично прийнятних продуктів загальної формули (I).

Об'єктом винаходу, зокрема, є застосування як лікарських засобів продуктів, назви яких наведені нижче:

- 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксим (Z,E);

- N-[4-(1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідразин, суміш ізомерів E і Z у співвідношенні 60/40;





- {4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-[5-[(3-диметиламінопропіл)карбонілокси]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-аміно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {{4-[5-[(3-гідроксипропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер {4-[5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-аміно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер {4-[5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- метиловий ефір 2-{9(R,S)-[1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоніл]аміно}-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-6-карбонової кислоти;
- [4-(6-фтор-5-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(6-фтор-5-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[5-фтор-6-(3-метоксипропокси)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- {4-[6-(3-диметиламінопропокси)-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- а також їх проліків;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Більш конкретно, об'єктом винаходу є застосування, як лікарських засобів, продуктів, назви яких наведені нижче:

- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- правообертальний енантіомер [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-онксим (E);
- трифторацетат [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-бензотриазол-5-карбонової кислоти;

- N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- трифторацетат [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карботіокислоти;
- 2-ацетиламіно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-4-карбонової кислоти;
- 2-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;
- 2-бром-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-гідрокси-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 3-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- метиловий ефір 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоіл]піридин-2-карбонової кислоти;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1Н-індазол-4-карбонової кислоти;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;
- 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іловий ефір ізонікотинової кислоти;
- а також їх проліків;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Ще більш конкретно, об'єктом винаходу є застосування, як лікарських засобів, продуктів, назви яких наведені нижче:

- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти;
- N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- 2-етил-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;
- [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти;



- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти;

- 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід;

- [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-3H-імідазо[4,5-б]піридин-7-карбонової кислоти;

а також їх проліків;

причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також у вигляді адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I).

Продукти можуть бути введені парентеральним, трансбукальним, перлінгвальним, ректальним або топічним шляхом.

Об'єктом винаходу також є фармацевтичні композиції, які відрізняються тим, що вони включають, як діючий початок, щонайменше один з лікарських засобів загальної формули (I).

Ці композиції можуть знаходитися у формі розчинів, що ін'єктуються, або суспензій, таблеток, таблеток, покритих захисною оболонкою, капсул, сиропів, супозиторіїв, кремів, мазей і лосьйонів. Ці фармацевтичні форми готують звичайними способами. Діючий початок може бути включений в ексципієнти, звичайно використовувані у даних композиціях, такі, як водні або неводні наповнювачі, тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, олія какао, жирові речовини тваринного або рослинного походження, парафінові похідні, гліколи, різні змочувачі, диспергуючі засоби або емульгатори, консерванти.

Звичайна доза, що варіює в залежності від пацієнта, який одержує лікування, і наявного хворобливого стану, може становити, наприклад, від 10 мг до 500 мг на добу, перорально, для людини.

Даний винахід стосується також застосування продуктів формули (I), таких, як зазначені вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарських засобів, призначених для інгібування активності білків-шаперонів.

Даний винахід, таким чином, особливо стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), при якому білком-шапероном є HSP90.

Даний винахід також стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), при якому у клітинній культурі є протеїнкіназа, і також цього застосування у випадку ссавця.

Даний винахід, таким чином, стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для про-

філактики або лікування захворювання, що характеризується дерегуляцією активності протеїнкінази, і, зокрема, такого захворювання у ссавця.

Даний винахід стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для профілактики або лікування захворювання, що належить до наступної групи: порушення проліферації кровоносних судин, фібротичні порушення, порушення проліферації мезангіальних клітин, метаболічні порушення, алергії, астма, тромбози, захворювання нервової системи, ретинопатії, псоріаз, ревматоїдний артрит, діабет, м'язова дегенерація, онкологічні захворювання, ракові захворювання.

Даний винахід, таким чином, стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування онкологічних захворювань.

Даний винахід, особливо, стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування ракових захворювань.

З цих ракових захворювань, даний винахід особливо становить інтерес відносно лікування солідних пухлин і лікування видів раку, резистентних до цитотоксичних агентів.

Даний винахід, таким чином, стосується, зокрема, застосування продуктів формули (I), такої, як представлена відповідно до будь-якого з попередніх пп., або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування ракових захворювань, серед яких: рак легені, рак молочної залози і рак яєчника, гліобластоми, хронічні мієлоїдні лейкози, гострі лімфобластичні лейкози, ракові захворювання передміхурової залози, підшлункової залози і ободової кишки, метастатичні меланоми, пухлини щитовидної залози і ниркові карциноми.

Також з основних можливих показань інгібіторів Hsp90 можна назвати, але не обмежуючись цим:

- «недрібноклітинний» рак легені, рак молочної залози, рак яєчника і гліобластоми, які суперекспресують EGF-R або HER2;

- хронічні мієлоїдні лейкози, які суперекспресують Bcr-Abl;

- гострі лімфобластичні лейкози, які суперекспресують Flt-3;

- ракові захворювання молочної залози, передміхурової залози, легені, підшлункової залози, ободової кишки або яєчника, які суперекспресують Akt;

- метастатичні меланоми і пухлини щитовидної залози, які суперекспресують мутовану форму білка B-Raf;

- андрогенозалежні і андрогенонезалежні ракові захворювання передміхурової залози;

- естрогенозалежні і естрогенонезалежні ракові захворювання молочної залози;  
 - ниркові карциноми, які суперекспресують HIF-1 $\alpha$  або мутований білок c-met.

Ще більш конкретно, даний винахід представляє інтерес відносно лікування раку молочної залози, ободової кишки і легенів.

Даний винахід також стосується застосування продуктів формули (I), такої, як представлена вище, або фармацевтично прийнятних солей вказаних вище продуктів формули (I), для одержання лікарського засобу, призначеного для хіміотерапії ракових захворювань.

Як лікарські засоби відповідно до даного винаходу, призначені для хіміотерапії ракових захворювань, продукти формули (I) згідно з даним винаходом можуть бути використані індивідуально або у комбінації з хіміотерапією або променевою терапією або, альтернативно, у комбінації з іншими терапевтичними агентами.

Даний винахід стосується також, зокрема, фармацевтичних композицій, таких, як зазначені вище, що містять, крім того, діючі початки інших лікарських засобів протиракової хіміотерапії. Такими терапевтичними агентами можуть бути звичайно використовувані протипухлинні агенти.

Як приклади відомих інгібіторів протеїнкіназ можна назвати, зокрема, бутиролактон, флавопиридол, 2-(2-гідроксїетиламіно)-6-бензиламіно-9-метилпурин, оломутин, глівек, а також іреса.

Продукти формули (I) відповідно до даного винаходу, таким чином, також можуть бути переважно використані у комбінації з антипроліферативними агентами: як приклади таких антипроліферативних агентів, але, однак, без обмеження об'єму охорони винаходу цим переліком, можна назвати інгібітори ароматази, антиестрогени, інгібітори топоізомерази I, інгібітори топоізомерази II, активні відносно мікроканальців агенти, алкілувальні агенти, інгібітори гістондеацетилази, інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори COX-2, інгібітори MMP, інгібітори mTOR, антинеопластичні антиметаболіти, платинові сполуки, сполуки, що знижують активність протеїнкіназ, і також антиангіогенні сполуки, агоністи гонадореліну, антиандрогени, бенгаміди, біфосфонати і трастузумаб.

Також як приклади можна назвати антимікроканальцеві агенти, як таксоїди, вінка-алкалоїди, алкілувальні агенти, такі, як циклофосфамід, ДНК-інтеркалюючі агенти, як цисплатина, агенти, що впливають на топоізомеразу, як камптотецин і похідні, антрацикліни, як адриаміцин, антиметаболіти, як 5-фторурацил і похідні і аналоги.

Отже, даний винахід стосується продуктів формули (I) як інгібіторів білків-шаперонів, причому вказані вище продукти формули (I) знаходяться у будь-яких таутомерних і можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, також як адитивних солей фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот або неорганічних і органічних основ вказаних вище продуктів формули (I), а також їх пролікарських форм.

Даний винахід особливо стосується продуктів формули (I), таких, як зазначені вище, як інгібіторів HSP90.

Продукти формули (I) відповідно до даного винаходу можуть бути одержані при застосуванні або адаптації відомих способів і, зокрема, способів, описаних у літературі, як, наприклад, такі, описані R.C. Larock у книзі «Comprehensive Organic Transformations», VCH publishers, 1989.

У випадку описаних нижче реакцій, може виявитися необхідним захист реакційноздатних функціональних груп, таких, як, наприклад, гідроксильна група, аміногрупа, іміногрупа, тіогрупа або карбоксильна група, коли вони бажані у кінцевому продукті, але коли небажана їх участь у реакціях синтезу продуктів формули (I). Можна використовувати звичайні захисні групи відповідно до звичайної стандартної практики, як такі, зазначені, наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts у керівництві «Protective Groups in Organic Chemistry», John Wiley and Sons, 1991.

У наведеній нижче експериментальній частині наводяться невичерпні приклади вихідних продуктів; інші вихідні продукти можуть бути комерційно доступні або можуть бути одержані звичайними способами, відомими фахівцеві у даній галузі.

Приклади, що ілюструють винахід

Приклади сполук, одержання яких викладене нижче, пояснюють даний винахід, однак, не обмежуючи його об'єму охорони.

Всі сполуки наведених прикладів охарактеризовані шляхом протонного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$ -ЯМР) і мас-спектрометрії, більшість сполук цих прикладів також охарактеризована шляхом інфрачервоної спектроскопії (ІЧ).

Приклад 1

Синтез 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-ону

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 1 л, 6,75 г 3,4-діамінопіридину розчиняють у 500 мл дихлорметану, потім додають, послідовно і при кімнатній температурі, 11,49 мл триетиламіну, попередньо висушеного над поташем, і 10 г хлорангідриду флуорен-9-он-4-карбонової кислоти. Після перемишування протягом 4 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, промивають розчином гідрокарбонату натрію, потім водою і висушують у сушильній шафі при температурі 50°C протягом ночі. Таким чином одержують 10,5 г еквімолекулярної суміші амідів, використовуюваної такою, яка є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У мікрохвильовому реакторі на 100 Вт нагрівають, при температурі 109°C протягом 20 хвилин, розчин 20 г суміші амідів, одержаної вище, у суміші з 40 мл ангідриду трифтороцтової кислоти, 80 мл 36%-ної соляної кислоти і 312 мл трифтороцтової кислоти, причому реакцію здійснюють частинами по 50 мл. Після охолодження, продукти різних операцій об'єднують і додають 1 л води і 1 л дихлорметану. Органічну фазу відділяють, потім водну фазу доводять до pH=8-9 шляхом додавання насиченого розчину гідрокарбонату калію. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом,

промивають водою і висушують у сушильній шафі при температурі 50°C. Таким чином одержують 18,8 г 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення за Кофлером=236-238°C.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом (E/I)): m/z=297 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 7,40 (тд, J=7,5 і 1,0 Гц, 1H); 7,49 (тд, J=7,5 і 1,0 Гц, 1H); 7,59 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,62-7,73 (м, 3H); 7,82 (дд, J=7,5 і 1,0 Гц, 1H); 7,90 (дд, J=7,5 і 1,0 Гц, 1H); 8,41 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 9,08 (с уш., 1H); 12,5-13,5 (м дуже уш., 1H).

4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-он також може бути одержаний за одну стадію або шляхом нагрівання при температурі 200°C у поліфосфорній кислоті еквімолекулярної суміші 3,4-діамінопіридину і флуорен-4-он-9-карбонової кислоти, або шляхом нагрівання в оцтовій кислоті при температурі в інтервалі від 90°C до 100°C.

#### Приклад 2

Синтез (6-хлорпіридин-3-ілметил)аміду 4-(1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти

У пробірці зі шліфом ємністю 5 мл, 100 мг гідрохлориду 4-(1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти, одержуваного відповідно до прикладу 29, розчиняють в 1 мл дихлорметану, потім додають послідовно 46 мкл триетил-аміну, 47 мкл N,N'-діізопропілкарбодііміду і 41 мг 1-гідроксибензотриазолу і перемішують протягом 10 хвилин. Потім додають розчин 43 мг 5-амінометил-2-хлорпіридину в 1 мл ... і перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище виливають в 20 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію і екстрагують 2 рази по 10 мл дихлорметану, потім за допомогою 10 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 90:10, за об'ємами), одержують 21 мг (6-хлорпіридин-3-ілметил)аміду 4-(1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти у вигляді меренги бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=451 (M+).

#### Приклад 3

Синтез 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-олу

У колбі ємністю 25 мл, в атмосфері аргону, 100 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють в 3 мл метанолу. Після охолодження до температури 0°C додають у 2 порції 13 мг боргідриду натрію і перемішують протягом 15 хвилин аж до повного розчинення. Реакційне середовище виливають у воду, потім екстрагують 2 рази по 10 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію, після чого концентрують при зниженому тиску. Після

очищення шляхом кристалізації з мінімальної кількості діетилового ефіру одержують 88 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-флуорен-9(R,S)-олу у вигляді порошку світло-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=299 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 5,58 (д, J=8,0 Гц, 1H); 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,19 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 2H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,58-7,70 (м, 3H); 7,80 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H); 9,02 (с уш., 1H); 13,4 (м, 1H).

#### Приклад 4

Синтез гідрохлориду (піридин-4-ілметил)аміду 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 2, виходячи зі 100 мг гідрохлориду 4-(1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти, одержуваної відповідно до прикладу 29, але при використанні 31 мкл 4-піколіламіну. Після очищення хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 29 мг гідрохлориду (піридин-4-ілметил)аміду 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти у вигляді меренги бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=453 (M+).

#### Приклад 5

Синтез 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E)

У тригорлій колбі ємністю 500 мл, 20 г 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють у 328 мл етанолу, потім додають послідовно 14,02 г гідроксиламінігідрохлориду і 27,59 г безводного ацетату натрію. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розбавляють за допомогою 328 мл води. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, промивають водою і висушують у сушильній шафі при температурі 50°C. Таким чином одержують 18,6 г еквімолекулярної суміші ізомерів Z і E 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, з чистотою за ЯМР вище 95%, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=312 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 7,24 (м, 1H); 7,30-7,37 (м, 1H); 7,40 (м, 0,5H); 7,49 (м, 0,5H); 7,54 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,49 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,67-7,80 (м, 3H); 7,95 (м, 0,5H); 8,40-8,47 (м, 2H); 8,63 (м, 0,5H); 9,11 (с уш., 1H); 12,7-12,8 (м уш., 1H).

#### Приклад 6

Синтез 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну

В автоклаві ємністю 211 мл, 6,99 г еквімолекулярної суміші оксимів Z і E 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаної відповідно до прикладу 5, розчиняють у суміші з 30 мл етанолу і 30 мл тетрагідрофурану, додають 108 мг активованого нікелю Ренея, потім піддають впливу початкового тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 20 годин. Після

ля охолодження поглинутий об'єм водню становить 175 мл. Після продування аргонном, автоклав відкривають, додають 10 г целіту і відфільтровують (каталізатор+целіт). Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Таким чином одержують 5,15 г 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=298 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 4,94 (с, 1H); 7,05 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,14 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,51 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,72 (м, 2H); 7,92 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,40 (д, J=6,0 Гц, 1H); 8,99 (с, 1H).

Приклад 7

Синтез 2-(9H-флуорен-4-іл)-3H-імідазо[4,5-с]піридину

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 250 мл протягом 1 години при кімнатній температурі перемішують 1,99 г флуорен-4-карбонової кислоти у 40 мл тіонілхлориду. Після концентрування при зниженому тиску, одержаний хлорангідрид кислоти розчиняють у 40 мл дихлорметану, потім додають 1,55 г 3,4-діамінопіридину і 2,65 мл триетиламіну. Перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і промивають дихлорметаном. Таким чином одержують 3,08 г продукту, що містить здебільшого еквімолекулярну суміш амідів, використовуювану такою, яка є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 25 мл, 1,3 г одержаної на попередній стадії суміші амідів розчиняють у 50 мл діоксану і 5 мл оксихлориду фосфору. Потім перемішують протягом 2 годин при температурі 120°C, після чого додають 20 мл оксихлориду фосфору і знову нагрівають протягом 20 годин при температурі 120°C. Після концентрування при зниженому тиску, залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану, метанолу і гідроксиду амонію (95:5:0,2 за об'ємами). Таким чином одержують 1,68 г 2-(9H-флуорен-4-іл)-3H-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді порошку «сурового» кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=283 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 4,06 (с, 2H); 7,18 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,37 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,60-7,68 (м, 3H); 7,81 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,39 (д, J=6,0 Гц, 1H); 9,03 (с уш., 1H).

Приклад 8

Синтез N-бензил-N'-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідазину, суміш 55:45 ізомерів E і Z

У колбі ємністю 10 мл, 100 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють у 3 мл метанолу, потім послідовно додають 197 мг бензилгідазиндигідрохлориду і 138 безводного ацетату натрію і нагрівають при температурі 50-55°C протягом 5 годин. Охолоджене реакційне середовище виливають у 10 мл води, екстрагують етилацетатом, потім 2 рази дихлорметаном. Об'єднані

органічні фази промивають водним насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, потім концентрують при зниженому тиску. Після очищення хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (93:7 за об'ємами), одержують 37 мг N-бензил-N'-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідазину, у вигляді меренги жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=401 (M+).

Приклад 9

Синтез N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідазину, суміш 60:40 ізомерів E і Z

У колбі ємністю 10 мл, 100 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють у 3 мл метанолу, потім послідовно додають 96 мкл гідазингідрату і 57,6 мкл оцтової кислоти, після чого нагрівають при температурі 50-55°C протягом 3 годин. Охолоджене реакційне середовище виливають у 10 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, знову розчиняють у суміші метанолу і дихлорметану. Після висушування над сульфатом натрію, потім концентрування при зниженому тиску, залишок очищають шляхом кристалізації з мінімальної кількості діетилового ефіру. Таким чином одержують 70 мг N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]гідазину, у вигляді суміші ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=311 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,00-7,30 (м, 2H); 7,39 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,45-7,76 (м, 3H); 7,88 (м, 0,5 H); 8,21-8,47 (м, 3H); 9,06 (с уш., 1H); 13,1-13,7 (м дуже уш., 1H).

Приклад 10

Синтез 2-[9(R,S)-фтор-9H-флуорен-4-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридину

У колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, 85 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-олу, одержаного відповідно до прикладу 3, розчиняють в 3 мл дихлорметану. Одержаний розчин охолоджують до температури близько -60°C, потім додають по краплях, за допомогою шприца, 41 мкл діетиламінотрифторсульфіду (DAST). Витримують до повернення температури до кімнатної і перемішують протягом 45 хвилин, потім реакційну суміш виливають у водний 10%-ний розчин гідрокарбонату натрію і екстрагують 2 рази дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 44 мг 2-[9(R,S)-фтор-9H-флуорен-4-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=301 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,60 (д, J=52,0 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,38 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 7,70 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,77 (д уш., J=7,5 Гц,

1H); 7,78 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H); 9,04 (с уш., 1H); 13,2-13,6 (м дуже уш., 1H).

#### Приклад 11

Синтез О-(піридин-3-іл)метил-4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E)

У колбі ємністю 10 мл, 100 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють у 3 мл етанолу, потім послідовно додають 66,2 мг [(піридин-3-іл)метил]гідроксиламіндігідрохлориду, що може бути одержаний відповідно до патенту ФРН 2119012, і 276 мг безводного ацетату натрію. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розбавляють за допомогою 30 мл води. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, промивають водою і висушують у сушильній шафі при температурі 50°C. Таким чином одержують еквімолекулярну суміш ізомерів Z і E О-(піридин-3-іл)метил-4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E) у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якої наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=476 (M+).

#### Приклад 12

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]формаміду

4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-амін, одержаний відповідно до прикладу 6, може бути кристалізований у вигляді трифторміату шляхом обробки надлишком мурашиної кислоти у метанолі. 65 мг Трифторміату 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну розчиняють в 1,5 мл суміші диметилформаміду і дихлорметану (50:50 за об'ємами), потім додають 43 мг EDCI, 30 мг НОВТ і 200 мкл діетилізопропіламіну і перемішують при кімнатній температурі протягом 22 годин. Реакційне середовище виливають у 5 мл водного насиченого розчину дигідрофосфату калію, потім екстрагують 3 рази по 10 мл етилацетату. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію X-Terra, елюючи градієнтом від 100% води (забуферена, pH=9) до 100% ацетонітрилу, потім ліофілізації фракцій, що містять продукт очікуваної маси, одержують 6 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]формаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=326 (M+).

#### Приклад 13

Синтез [4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-(9)-іліден]-метанолу, еквімолекулярна суміш ізомерів Z і E

У колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 200 мг 2-(9H-флуорен-4-іл)-3H-імідазо[4,5-с]піридину, одержаного відповідно до прикладу 7, розчиняють у 10 мл тетрагідрофурану і розчин охолоджують до температури близько -10°C. Тоді додають 2,83 мл 1 М розчину трет-бутилату калію у тетрагідрофурани, потім 628 мг етилформіату. Перемішують протягом 12 хвилин при температурі близько -10°C, потім додають 1н водний розчин соляної кислоти аж до нейтрального значення pH і, нарешті, додають 20 мл етилацетату. Органічну фазу декантують, промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому

тиску. Таким чином одержують 95 мг [4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-(9)-іліден]метанолу, у вигляді еквімолекулярної суміші ізомерів Z і E, у формі меренги жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=476 (M+).

#### Приклад 14

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти

У тригорлій колбі ємністю 50 мл, 605 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, розчиняють у 30,17 мл диметилформаміду, потім додають послідовно 530 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 373 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ) і 319 мг хінолін-5-карбонової кислоти, після чого перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Тоді додають 100 мл води і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Одержану сируватку твердої речовини очищають флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Таким чином одержують 650 мг (78%) [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку білого жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення за Кофлером: 254-258°C (розкладання).

Мас-спектр (E/I): m/z=453 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,44 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,27 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,39 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,48 (м уш., 1H); 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H); 7,60-7,85 (м, 5H); 7,87 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,92 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,14 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,40 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 8,87 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,93-9,10 (м уш., 1H); 8,99 (дд, J=2,0 і 4,0 Гц, 1H); 9,39 (д, J=8,5 Гц, 1H); 13,3-13,5 (м уш., 1H).

#### Приклад 14A

Синтез правообертального енантіомера [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти

103 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 14, інjektують у препаративну колонку з хіральною фазою, що містить 600 г діоксиду кремнію Chiralcel OJ. Елюють сумішшю н-гептану, метанолу, етанолу і триетиламіну (50:25:25:0,1 за об'ємами). Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску першу елюйовану фракцію, одержують 41,8 мг правообертального енантіомера, характеристики якого наступні:

$\alpha_{D_{20}}^{20} = +131,1^{\circ} \pm 1,8^{\circ}$  (c=0,5; метанол).

#### Приклад 14B

Синтез лівообертального енантіомера [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти

Додержуючись методики прикладу 14A, але рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другу елюйовану фракцію, одержують 33,1 мг лі-

вообертального енантіомера, характеристики якого наступні:

$\alpha_D^{20} = -123,5^\circ \pm 1,8^\circ$  (с-0,5; метанол).

Приклад 15

Синтез 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-он-О-(4-бром-3-гідроксибензил)оксиму

Додержуються методики прикладу 11, виходячи зі 100 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, і 42 мг (4-бром-3-гідроксибензил)гідроксиламіну, що може бути одержаний згідно з J. Pharm. Exp. Ther., 179, 619-633 (1971), у 3 мл метанолу. Таким чином одержують 22 мг суміші у співвідношенні 60:40 ізомерів Z і E 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-он-О-(4-бром-3-гідроксибензил)оксиму у вигляді порошку жовто-помаранчевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=496 (M+).

Приклад 16

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]фенетил-аміну

У мікрохвильовому реакторі, до розчину 84 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, в 0,5 мл етанолу додають 81 мкл 2-фенілетиламіну, 18 мкл діетилізопропіламіну і 182 мкл тетраізопропілату титану. Потім витримують послідовно при температурі 60°C протягом 5 хвилин, при температурі 70°C протягом 20 хвилин, при температурі 100°C протягом 15 хвилин і, нарешті, при температурі 130°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають 25 мг ціаноборгідриду натрію і перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище виливають у 5 мл водного насиченого розчину дигідрофосфату калію, потім екстрагують 3 рази по 10 мл дихлорметану. Після очищення на силікагелі, елюючи сумішами дихлорметану і метанолу (98:2, потім 96:4, за об'ємами), одержують 4,8 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]фенетиламіну у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=402 (M+).

Приклад 17

Синтез 2-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-(9E,Z)-іліден]-N-піридин-3-іацетаміду

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, 594 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, розчиняють у 15 мл ацетонітрилу і додають послідовно 654 мг ангідриду трет-бутилоксикарбонової кислоти і 12 мг 4-диметиламінопіридину. Одержаний розчин перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі, потім реакційне середовище виливають у 100 мл суміші води з льодом і екстрагують 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Таким чином одержують трет-бутиловий ефір 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)імідазо[4,5-с]піридин-3-карбонової кислоти у вигляді коричневих кристалів, використовуваних такими, які є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 25 мл, в атмосфері азоту, 695 мг трет-бутилового ефіру 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)імідазо[4,5-с]піридин-3-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 5 мл безводного тетрагідрофурану, потім додають 126 мг гідриду натрію і перемішують протягом 10 хвилин. Після цього по краплях, протягом 30 хвилин, доливають розчин 588 мг триетилфосфоацетату у 5 мл безводного тетрагідрофурану, після чого перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище концентрують при зниженому тиску, потім обробляють сумішшю води і етилацетату. Органічну фазу декантують, промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення на силікагелі, елюючи сумішами дихлорметану і етилацетату (90:10, потім 80:20, потім 70:30, за об'ємами), одержують 432 мг трет-бутилового ефіру 2-[9-[1-етоксикарбонілметиліден]-9Н-флуорен-4-іл]піроло[3,2-с]піридин-3-карбонової кислоти, у вигляді еквімолекулярної суміші ізомерів Z і E, у формі в'язкого масла жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 3:

У тригорлій колбі ємністю 25 мл протягом 12 годин при кімнатній температурі перемішують розчин 400 мг трет-бутилового ефіру 2-[9-[1-етоксикарбонілметиліден]-9Н-флуорен-4-іл]піроло[3,2-с]піридин-3-карбонової кислоти, одержаної на попередній стадії, у 10 мл тетрагідрофурану у присутності 2 мл 1Н водного розчину гідроксиду натрію. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють сумішшю води і етилацетату. Водну фазу підкислюють до pH=2, потім екстрагують 4 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок білого кольору кристалізують з діізопропілового ефіру; таким чином, одержують 60 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]оцтової кислоти, у вигляді суміші у співвідношенні 40:60 ізомерів Z і E, у формі порошку білого кольору, характеристики якої наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=339 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 45 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]оцтової кислоти, одержаної на попередній стадії, і 18,7 мг 3-амінопіридину у присутності 38,1 мг EDCI і 30,5 мг НОВТ. Після очищення шляхом осадження з води одержують 26 мг 2-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-іліден]-N-піридин-3-іацетаміду, у вигляді суміші у співвідношенні 40:60 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=415 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 7,15 (д, J=7,5 Гц, 0,4H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,30-7,49 (м, 3,6H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 0,6H); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 0,4H); 7,62-7,75 (м, 2H); 7,92 (д уш., J=7,5 Гц, 0,6H); 8,10 (д, J=7,5 Гц, 0,4H); 8,23 (м уш., 1H); 8,35 (с уш., 1H); 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,75 (д, J=8,5 Гц,

0,4H); 8,41 (с уш., 1H); 8,95 (д, J=8,5 Гц, 0,6Гц); 9,05 (с уш., 1H); 10,89 (с, 0,4H); 10,91 (с, 0,6H); 13,2-13,6 (м дуже уш., 1H).

#### Приклад 18

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-(1H-індол-5-ілметил)аміну

У тригорлій колбі ємністю 5 мл, 74 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, виділеного у вигляді дигідрохлориду, розчиняють в 0,5 мл етанолу, додають 45 мг 5-форміліндолу і 70 мкл діізопропілетиламіну і перемішують протягом 2 годин 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додають 28 мг боргідриду натрію, після чого перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище виливають у 5 мл водного насиченого розчину дигідрофосфату калію, потім екстрагують 3 рази по 10 мл дихлорметану. Після очищення на силікагелі, елююючи сумішами дихлорметану і метанолу (98:2, потім 96:4, за об'ємами), одержують 34 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-(1H-індол-5-ілметил)аміну у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=427 (M+).

#### Приклад 19

Синтез 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z)

103 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного відповідно до прикладу 5, інjektують у препаративну колонку з хіральною фазою, що містить 700 г діоксиду кремнію Chiralpak AS (20 мкм). Елююють сумішшю н-гептану, метанолу, ізопропанолу і триетиламіну (90:2,5:2,5:0,1 за об'ємами). Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другу елюйовану фракцію, одержують 23,8 мг ізомеру Z оксиму.

#### Приклад 20

Синтез етилового ефіру [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамінової кислоти

У тригорлій колбі ємністю 25 мл, в атмосфері аргону, до охолодженої до температури 5°C суспензії з 225 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, в 3 мл тетрагідрофурану і 113 мкл триетиламіну додають 72 мкл етилхлорформіату. Реакційне середовище перемішують протягом 1 години, при поверненні температури до кімнатної, потім концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елююючи сумішшю дихлорметану і метанолу (96:4 за об'ємами), одержують 138 мг етилового ефіру [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамінової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=370 (M+).

#### Приклад 21

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-(піридин-3-іл)ацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 85,2 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно

до прикладу 6, і 21 мг (піридин-3-іл)оцтової кислоти, у присутності 44 мг EDCI і 31 мг HOBt, в 1 мл дихлорметану і 1 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після розведення за допомогою 25 мл води, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, промивають водою і висушують при зниженому тиску при температурі 50°C. Таким чином одержують 20 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-(піридин-3-іл)ацетаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=417 (M+).

#### Приклад 22

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-(1H-індол-6-ілметил)аміну

Додержуються методики прикладу 18, виходячи з 94 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, 55 мг 6-форміліндолу і 90 мкл діізопропілетиламіну в 0,7 мл етанолу, при перемішуванні протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім додають 28 мг боргідриду натрію і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Після очищення на силікагелі, елююючи сумішами дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 58 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-(1H-індол-6-ілметил)аміну у вигляді твердої речовини блідо-рожевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=427 (M+).

#### Приклад 23

Синтез 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (E)

103 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного відповідно до прикладу 5, інjektують у препаративну колонку з хіральною фазою, що містить 700 г діоксиду кремнію Chiralpak AS (20 мкм). Елююють сумішшю н-гептану, метанолу, ізопропанолу і триетиламіну (90:2,5:2,5:0,1 за об'ємами). Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску першу елюйовану фракцію, одержують 37 мг ізомеру E оксиму, характеристики якого наступні:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO, δ у м.ч.): 7,18-7,28 (м; 2H); 7,33 (м, 1H); 7,58 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (м уш., 1H); 7,72 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,76 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,62 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 9,04 (с уш., 1H).

#### Приклад 24

Синтез 2-(2-амінотіазол-4-іл)-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ацетамідтрифторацетату

У тригорлій колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, до суспензії з 80 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, у 2 мл толуолу додають 210 мкл 2 М розчину триметилалюмінію у толуолі і нагрівають при температурі 80°C протягом 20 хвилин. Знову додають 90 мкл 2 М розчину триметилалюмінію у толуолі і знову нагрівають протягом 10 хвилин при температурі 80°C. Додають 45 мг етилового ефіру (2-амінотіазол-4-іл)оцтової кислоти і витримують при нагріванні при температурі 80°C протягом 2 годин. Реакційне середовище виливають у 5 мл водного насиченого розчину дигідрофосфату калію, потім екстрагують 3 рази

по 10 мл дихлорметану. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 7 мг 2-(2-амінотіазол-4-іл)-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-ацетамідтрифторацетату у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=438$  (M+).

Приклад 25

Синтез 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи зі 101,3 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 39 мг (2-хлорпіридин-5-іл)оцтової кислоти, у присутності 65,4 мг EDCI і 46,1 мг НОВТ, в 1,8 мл дихлорметану і 1,8 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом кристалізації з води, одержують 16 мг 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ацетаміду у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=451$  (M+).

Приклад 26

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]хінолін-5-ілметиламідтрифторацетату

Додержуються методики прикладу 18, виходячи зі 100 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 59 мг хінолін-5-карбоксальдегіду в 1 мл етанолу, при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім додають 29 мг боргідриду натрію і перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 49,5 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]хінолін-5-ілметиламідтрифторацетату у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=439$  (M+).

Приклад 27

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-(4-метоксифеніл)ацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 99,2 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 37 мг (4-метоксифеніл)оцтової кислоти, у присутності 64 мг EDCI і 45,1 мг НОВТ, в 1,5 мл дихлорметану і 1,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом кристалізації з води, одержують 35 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-(4-метоксифеніл)ацетаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=446$  (M+).

Приклад 28

Синтез трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл] сечовини

У тригорлій колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, до суспензії з 80 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, в 1 мл безводного толуолу додають 210 мкл 2 М розчину триметилалюмінію. Одержану суспензію перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, потім протягом 15 хвилин при температурі 80°C. Після цього додають 30 мг 2-хлоретилкарбамату, потім перемішують протягом 1 години при температурі 40°C. Після додавання 0,5 мл води, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), потім ліофілізації фракцій, що містять продукт з очікуваною масою, одержують 18 мг трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=341$  (M+).

Приклад 29

Синтез гідрохлориду 4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, 1,4 г трет-бутилового ефіру флуорен-4-карбонової кислоти, що може бути одержаний згідно з *Helv. Chim. Acta*, 67, 2009-2016 (1984), розчиняють у 50 мл тетрагідрофурану. Після охолодження до температури -20°C, додають 1,18 г трет-бутилату калію, потім, після перемішування протягом 10 хвилин при температурі -20°C, до одержаного розчину фіолетового кольору додають 0,995 г метилхлорформіату і перемішують протягом 1 години при температурі -20°C. Реакційне середовище потім розбавляють за допомогою 200 мл етилацетату, промивають насиченим розчином дигідрофосфату натрію. Органічну фазу декантують, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і н-гептану (66:34 за об'ємами), одержують 1,4 г 4-трет-бутил-9,9-диметилового ефіру флуорен-4,9,9-трикарбонової кислоти у вигляді безбарвного в'язкого масла, використуваного таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 500 мл, 1,4 г 4-трет-бутил-9,9-диметилового ефіру флуорен-4,9,9-трикарбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 10 мл дихлорметану, потім, після охолодження до температури 0°C, додають 10 мл трифтороцтової кислоти і перемішують протягом 1 години при температурі 0°C. Після концентрування при зниженому тиску одержують 1,2 г 9,9-диметилового ефіру флуорен-4,9,9-трикарбонової кислоти у вигляді твердої речовини



білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 3:

У тригорлій колбі ємністю 500 мл, протягом 1 години 15 хвилин при кімнатній температурі перемішують 1,2 г 9,9-диметилового ефіру флуорен-4,9,9-трикарбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 35 мл тіонілхлориду. Після концентрування при зниженому тиску, одержаний хлорангідрид кислоти (1,33 г) розчиняють у 40 мл дихлорметану, потім додають 0,6 г 3,4-діамінопіридину і перемішують протягом однієї години тридцяти хвилин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (96:4 за об'ємами), одержують 1,3 г еквімолекулярної суміші диметилового ефіру 4-(4-амінопіридин-3-ілкарбамоїл)флуорен-9,9-дикарбонової кислоти і диметилового ефіру 4-(3-амінопіридин-4-ілкарбамоїл)флуорен-9,9-дикарбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 4

У тригорлій колбі ємністю 25 мл, 1,3 г одержаної на попередній стадії суміші амідів розчиняють у 35 мл трифтороцтової кислоти, 3,5 мл трифтороцтового ангідриду і 1,5 мл 36%-ної соляної кислоти. Після цього перемішують протягом 2 діб при температурі 90°C, потім додають у три порції 8,5 мл 36%-ної соляної кислоти і знову нагрівають при температурі 90°C протягом 60 годин. Після концентрування при зниженому тиску, залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 90:10, за об'ємами). Таким чином одержують 1 г гідрохлориду 4-(1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-карбонової кислоти у вигляді порошку «суворого» кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=363 (M+).

#### Приклад 30

Синтез трифторацетату 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-онсемікарбазону (Z,E)

У тригорлій колбі ємністю 5 мл протягом 6 годин при кімнатній температурі перемішують суспензію, що містить 35 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 1, 29 мг ацетату натрію і 20 мг семікарбазидгідрохлориду в 0,4 мл водного 50%-ного розчину етанолу. Додають 29 мг ацетату натрію і 20 мг семікарбазидгідрохлориду, потім перемішують знову протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після додавання 2 мл води, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і промивають 2 рази по 1 мл води. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонку з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), потім ліофілізації фракцій, що містять продукт з очікуваною масою, одержують 5,5 мг трифторацетату 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9-онсемікарбазону (Z,E) у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=354 (M+).

#### Приклад 31

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 189 мг 2-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 149 мг НОВТ, у 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім послідовних промивань насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім ізопропанолом, одержують 450 мг [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=469 (M+).

#### Приклад 32

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 202 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 80 мг тетрагідропіран-4-карбонової кислоти, у присутності 177 мг EDCI і 125 мг НОВТ, в 3,4 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім послідовних промивань насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім петролейним ефіром, одержують 253 мг [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду тетрагідропіран-4-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=410 (M+).

#### Приклад 33

Синтез трет-бутилового ефіру [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піперидин-1-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 145,4 мг трет-бутоксикарбоніліпекотинової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128,5 мг НОВТ, у 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім послідовних промивань насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім петролейним ефіром, одержують 195 мг трет-бутилового ефіру 4-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=509 (M+).

#### Приклад 34

Синтез гідрохлориду [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-гідроксинафталін-1-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-

іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 119 мг 6-гідроксинафталін-1-карбонової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128,5 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 100 мг гідрохлориду [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-гідроксинафталін-1-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=468 (M+).

Приклад 35

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізохінолін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 110 мг ізохінолін-5-карбонової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128,5 мг НОВТ, в 10,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 106 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізохінолін-5-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=453 (M+).

Приклад 36

Синтез 2-фуран-3-іл-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]-2-оксоацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 351 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 150 мг 3-фурилгліоксилової кислоти, у присутності 308 мг EDCI і 217 мг НОВТ, в 5,9 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (97,5:2,5 за об'ємами), одержують 96 мг 2-фуран-3-іл-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]-2-оксоацетаміду у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=420 (M+).

Приклад 37

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]-2-піридин-4-ілацетамідтрифторацетату

Додержуються методики прикладу 24, виходячи з 50 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 300 мкл 2 М розчину триметилалюмінію у толуолі і 46 мкл етилового ефіру (4-піридил)оцтової кислоти, в 2 мл толуолу і 0,5 мл N-метилпіролідону, при витримюванні протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім протягом 10 хвилин при температурі 60°C у мікрохвильовому реакторі. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5

мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 7,8 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]-2-піридин-4-ілацетамідтрифторацетату у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=417 (M+).

Приклад 38

Синтез трифторацетату [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2Н-1-бензопіран-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 74 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 39 мг 2Н-1-бензопіран-5-карбонової кислоти, у присутності 57,5 мг EDCI, 40,5 мг НОВТ і 70 мкл ді-ізопропілетиламіну, в 1 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 24 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 21 мг трифторацетату [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2Н-1-бензопіран-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=410 (M+).

2Н-1-Бензопіран-5-карбонова кислота може бути одержана відповідно до WO-2005/012291.

Приклад 39

Синтез трифторацетату [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 75 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 42 мг 1Н-піразол-3-карбонової кислоти, у присутності 72 мг EDCI, 51 мг НОВТ і 131 мкл діізопропілетиламіну, в 1,25 мл ДМФА і 1,25 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 24 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 58,5 мг трифторацетату [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=392 (M+).

Приклад 40

Синтез трифторацетату N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамиду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 74,6 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 43,9 мг сукцинамінової кислоти, у присутності 71,9 мг EDCI, 50,7 мг НОВТ і 131 мкл діізопропіламіну, в 1,25 мл дихлорметану і 1,25 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), працюючи в умовах, описаних у прикладі 28, одержують 63 мг

трифторацетату N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-сукцинамід у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=397$  (M+).

Приклад 41

Синтез трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 74,62 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 61,2 мг 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з Archiv. Pharm., 322, 457-459 (1989), у присутності 71,9 мг EDCI, 50,7 мг НОВТ і 131 мкл діізопропіламіну, в 1,25 мл дихлорметану і 1,25 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС в умовах, описаних у прикладі 28, одержують 66,5 мг трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=443$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,27 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,38 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,54-7,67 (м, 3H); 7,77 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,85 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,88-8,13 (м дуже уш., 2H); 8,15 (д уш., J=6,5 Гц, 1H); 8,50-8,70 (м дуже уш., 1H); 8,64 (д, J=6,5 Гц, 1H); 9,37 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,53 (с уш., 1H); 14,1-15,2 (м дуже уш., 1H); 15,7-16,3 (м уш., 1H).

Приклад 42

Синтез трифторацетату N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]2-(5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-ацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 44 мг (5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)оцтової кислоти, у присутності 72 мг EDCI, 51 мг НОВТ і 131 мкл діізопропіламіну, в 1,25 мл ДМФА і 1,25 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 24 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 67,5 мг трифторацетату N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]2-(5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)ацетаміду у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=439$  (M+).

Приклад 43

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 202 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 110 мг 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти, у присутності 177 мг EDCI і 125 мг НОВТ, в 5,9 мл ДМФА, при

перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 139 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=458$  (M+).

Приклад 44

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-хлор-1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 120 мг 6-хлор-1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти, у присутності 175 мг EDCI і 124 мг НОВТ, в 5,8 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 40 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-хлор-1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=476$  (M+).

Приклад 45

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індазол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 202 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 122,5 мг гідрохлориду 1H-індазол-5-карбонової кислоти, у присутності 177 мг EDCI, 124 мг НОВТ і 122 мкл діізопропіламіну, у 5,8 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 87 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індазол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=442$  (M+).

Приклад 46

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індол-6-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 204 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 100 мг 1H-індол-6-карбонової кислоти, у присутності 179 мг EDCI і 126 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 54 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=441$  (M+).

## Приклад 47

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотин-аміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 78 мг ізонікотинової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 90 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=403 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,36 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,26 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,34 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,48-7,60 (м, 3H); 7,65-7,77 (м, 3H); 7,87 (д уш., J=6,0 Гц, 2H); 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,75 (д уш., J=6,0 Гц, 2H); 9,04 (с уш., 1H); 9,47 (д, J=8,5 Гц, 1H); від 13,0 до 14,0 (м дуже уш., 1H).

## Приклад 48

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]нікотин-аміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 78 мг нікотинової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 78 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]нікотинаміду у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-зеленого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=403 (M+).

## Приклад 49

Синтез гідрохлориду [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 4-оксопентанової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 73,6 мг левулінової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 62 мг гідрохлориду [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 4-оксопентанової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=396 (M+).

## Приклад 50

Синтез гідрохлориду 3-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 208 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-

іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 87,5 мг 3-гідроксибензойної кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 128 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 34 мг гідрохлориду 3-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-зеленого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=418 (M+).

## Приклад 51

Синтез трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду морфолін-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, 34 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, розчиняють в 0,5 мл тетрагідрофурану, що містить 9,5 мкл піридину, потім додають 23 мг п-нітрофенілхлорформіату і перемішують протягом 2 годин при температурі 20°C. Після цього додають додаткові 2 мкл піридину і 2,5 мг п-нітрофенілхлорформіату і перемішують знову протягом 2 годин при кімнатній температурі. Нарешті, додають 70 мкл морфоліну у вигляді розчину в 0,5 мл дихлорметану і перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі. Реакційне середовище концентрують при зниженому тиску. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС в умовах, описаних у прикладі 28, одержують 4,7 мг трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду морфолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=411 (M+).

## Приклад 52

Синтез трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-диметиламінонафталін-1-сульфокислоти

У колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, 72 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, розчиняють в 1,2 мл тетрагідрофурану, що містить 40 мкл триетиламіну, потім додають 72 мг дансилхлориду і перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі. Реакційне середовище концентрують при зниженому тиску. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС в умовах, описаних у прикладі 28, одержують 18,5 мг трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-диметиламінонафталін-1-сульфокислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=531 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,90 (с, 6H); 5,42 (д, J=9,0 Гц, 1H); 6,85 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,07-7,16 (м, 2H); 7,20 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,32-7,40 (м, 2H); 7,47 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,63-7,72 (м, 3H); 8,20 (м уш., 1H); 8,36 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,43 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,57 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,65 (д, J=6,5 Гц, 1H); 8,90 (д, J=9,0 Гц, 1H); 9,55-9,64 (м дуже уш., 1H); 14,4-14,9 (м дуже уш., 1H).

## Приклад 53

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 60 мг 1H-індол-4-карбонової кислоти, у присутності 72 мг EDCI, 51 мг НОВТ і 131 мкл діізопропілетиламіну, в 1,25 мл ДМФА і 1,25 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 24 годин. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), потім шляхом флеш-хроматографії при використанні патрона з діоксидом кремнію SCX MegaBond Elut, елюючи метанолом, одержують 54,5 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-індол-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=441 (M+).

## Приклад 54

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-амінонафталін-1-карбонової кислоти

## Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 414 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 274 мг 6-нітронафталін-1-карбонової кислоти, у присутності 363 мг EDCI і 256 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 300 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-нітронафталін-1-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=497 (M+).

## Стадія 2:

524 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-нітронафталін-1-карбонової кислоти, одержаного як на попередній стадії, гідрують у вигляді розчину у 30 мл етанолу і 40 мл диметилформаміду, при кімнатній температурі, в автоклаві при тиску 1 бар протягом 20 годин, у присутності 16 мг 10%-ного паладію-на вугіллі. Після відфільтровування через целіт, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 176 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-амінонафталін-1-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=467 (M+).

## Приклад 55

Синтез трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти

157 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти, одержаного як у прикладі 14, розчиняють в 10 мл діоксану і нагрівають протягом 15 годин при температурі близько 100°C у присутності 80 мг реактиву Лавесона. Після охолодження реакційне середовище концентрують при зниженому тиску. Після очищення шляхом ВЕРХ/МС в умовах, описаних у прикладі 28, одержують 42 мг трифторацетату [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=469 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,37-7,49 (м, 2H); 7,60-7,70 (м, 4H); 7,75-7,84 (м, 2H); 7,90 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,06 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,11 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,22 (д уш., J=6,5 Гц, 1H); 8,64-8,73 (м, 2H); 8,96 (дд, J=2,0 і 4,0 Гц, 1H); 9,59 (с уш., 1H); 11,32 (д, J=9,0 Гц, 1H); 14,2-15,0 (м дуже уш., 2H).

## Приклад 56

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-1-оксинікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 90 мг N-оксиду ніотинової кислоти, у присутності 182 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 109 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-1-оксинікотинаміду у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-зеленого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=419 (M+).

## Приклад 57

Синтез трет-бутилового ефіру {(S)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамоїл}-етил}карбамінової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 150 мг N-вос-аспарагіну, у присутності 186 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім послідовних промивань за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію, потім петролейного ефіру, одержують 220 мг трет-бутилового ефіру {(S)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]карбамоїл}етил}-карбамінової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=512 (M+).

## Приклад 58

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-уреїдо-ацетаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 76,4 мг гідантоїнової кислоти, у

присутності 186 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім шляхом послідовних промивань насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім петролейним ефіром, одержують 161 мг HN-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-уреїдоацетаміду у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=398 (M+).

Приклад 59

Синтез трет-бутилового ефіру {(R)-1-карбамоїл-2-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-етил}карбамінової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 297 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 210 мг N-Вос-ізоаспарагіну, у присутності 260 мг EDCI і 183 мг НОВТ, в 7,3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом осадження з води, потім послідовних промивань за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію, потім метанолу, потім петролейного ефіру, одержують 176 мг трет-бутилового ефіру {(R)-1-карбамоїл-2-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]етил}карбамінової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=512 (M+).

Приклад 60

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1-оксоіндан-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 183 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 100 мг інданон-4-карбонової кислоти, у присутності 163 мг EDCI і 115 мг НОВТ, в 4,6 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 84 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1-оксоіндан-4-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=456 (M+).

Приклад 61

Синтез трет-бутилового ефіру {(R)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-етил}карбамінової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212,3 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 150 мг N-Вос-D-аспарагіну, у присутності 186 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 280 мг трет-бутилового ефіру {(R)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-

імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]етил}карбамінової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=512 (M+).

Приклад 62

Синтез (R)-2-аміно-N4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід у вигляді 144 мг трет-бутилового ефіру {(R)-1-карбамоїл-2-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-етил}карбамінової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 59, розчиняють у 5 мл діоксану і додають 1 мл 4 M розчину хлороводню у діоксані. Після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі, тверду речовину, що утворилася, відфільтровують під вакуумом. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім дихлорметаном, одержують 145 мг (R)-2-аміно-N4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-зеленого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=412 (M+).

Приклад 63

Синтез гідрохлориду (S)-2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід у вигляді 200 мг трет-бутилового ефіру {(S)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-етил}карбамінової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 57, розчиняють у 5 мл діоксану і 4 мл дихлорметану, потім додають 0,87 мл 4 M розчину хлороводню у діоксані. Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі, утворену тверду речовину відфільтровують під вакуумом. Після послідовного промивання сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 54 мг гідрохлориду (S)-2-аміно-N1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамід у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=412 (M+).

Приклад 64

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізохінолін-1-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 202,5 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 106,8 мг ізохінолін-1-карбонової кислоти, у присутності 177,4 мг EDCI і 125 мг НОВТ, в 5,9 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 80 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізохінолін-1-карбонової кислоти у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=453 (M+).

Приклад 65

Синтез гідрохлориду (R)-2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамиду

244 мг трет-Бутилового ефіру {(R)-2-карбамоїл-1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]-етил}карбамінової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 61, розчиняють у 5 мл дихлорметану, потім додають 1 мл 4 М розчину хлороводню у діоксані. Після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі, утворену тверду речовину відфільтровують під вакуумом і промивають водою. Одержують 160 мг гідрохлориду (R)-2-аміно-N1-[4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сукцинамиду у вигляді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=412$  (M+).

Приклад 66

Синтез 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамиду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212,3 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 116,6 мг 2-ацетиламіноізонікотинової кислоти, у присутності 186 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 108 мг 2-ацетиламіно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамиду у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=460$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 2,12 (с, 3H); 6,34 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,25 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,34 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,48-7,59 (м, 4H); 7,62-7,76 (м, 3H); від 8,37 до 8,44 (м, 2H); 8,55 (с уш., 1H); 9,04 (с уш., 1H); 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H); 10,6 (с уш., 1H); 13,4 (м дуже уш., 1H).

Приклад 67

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 212,3 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 112 мг хінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 186 мг EDCI і 131 мг НОВТ, в 5,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань за допомогою водного насиченого розчину гідроксиду натрію, потім за допомогою дихлорметану, одержують 213 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]-піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=453$  (M+).

Приклад 68

Синтез 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E)

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 2,01 г о-фенілендіаміну в 5 мл дихлорметану, 3,4 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом 2 годин 30 хвилин при кімнатній температурі, реакційне середовище виливають у воду і екстрагують дихлорметаном. Органічні фази промивають водним насиченим розчином гідроксиду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення шляхом обробки діетиловим ефіром, одержують, таким чином, 3,4 г (2-амінофеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=314$  (M+).

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, при температурі 80°C і протягом 2 годин нагрівають розчин 3 г (2-амінофеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 150 мл оцтової кислоти. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують під вакуумом. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішами дихлорметану і етилацетату (90:10, потім 80:20 і, нарешті, 70:30, за об'ємами), одержують 1,73 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=296$  (M+).

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 1,7 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 1,196 г гідроксиламінгідрохлориду і 2,53 г ацетату натрію, при нагріванні при температурі 60°C протягом 3 годин у 30 мл етанолу. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом і, нарешті, обробляють діетиловим ефіром; одержують, таким чином, 1,62 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=311$  (M+).

Приклад 69

Синтез 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 2,34 г 4-фторбензол-1,2-діаміну в 5 мл дихлорметану, 3,445 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом однієї ночі при кімнатній температурі, таким чином одержують 3,37 г (82%) еквімолекулярної суміші амідів, використуваної такою, яка є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, при температурі 100°C і протягом 4 годин нагрівають розчин 3,37 г суміші амідів, одержаної на попередній стадії, в 168 мл оцтової кислоти.

Після охолодження, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, потім порошокують у діетиловому ефірі і знову відфільтровують під вакуумом. Після промивання діетиловим ефіром, потім висушування у сушильній шафі при зниженому тиску і температурі 3 5°C, одержують 2,81 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=314$  (M+).

Приклад 70

Синтез 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E)

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 2,6 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до прикладу 69, 1,744 г гідроксиламіногідрохлориду і 3,43 г ацетату натрію в 45 мл етанолу, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом і, нарешті, обробляють діетиловим ефіром; одержують, таким чином, 1,94 г 4-(1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 40:60 ізомерів Z і E, у формі порошку біло-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=329$  (M+).

Приклад 71

Синтез 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 1,7 г 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного відповідно до прикладу 70, і 60 мг нікелю Ренея в 90 мл етанолу і 90 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 4 годин при температурі 60°C і тиску водню один бар. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 1,58 г 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=315$  (M+).

Температура плавлення (Кюфлер)=170-172°C.

Приклади 72 і 73

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ацетаміду і 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 153,3 мг 2-аміноізонікотинової кислоти, у присутності 319 мг EDCI і 225 мг НОВТ, в 17 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують:

а) рекуперуючи першу хроматографовану фракцію, 22 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ацетаміду, у вигляді меренги білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=340$  (M+);

б) рекуперуючи другу хроматографовану фракцію, 30 мг 2-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-

2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду, у вигляді меренги білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=418$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,11 (с уш., 2H); 6,31 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,90-6,95 (м, 2H); 7,24 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,33 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,45-7,57 (м, 3H); 7,62 (м дуже уш., 1H); 7,66-7,72 (м, 2H); 7,99 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,93-9,10 (м уш., 1H); 9,19 (д, J=8,5 Гц, 1H); 13,2-13,5 (м дуже уш., 1H).

Приклад 74

Синтез 1-фуран-2-ілметил-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини

Додержуються методики прикладу 77, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 29 мкл фурфурілізоціанату, в 1,25 мл тетрагідрофурану, що містить 41 мкл триетиламіну, при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі. Одержаний залишок обробляють за допомогою 5 мл дихлорметану, потім відфільтровують під вакуумом і промивають дихлорметаном. Таким чином одержують 90 мг 1-фуран-2-ілметил-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=421$  (M+).

Приклад 75

Синтез 1-(4-фторбензил)-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини

Додержуються методики прикладу 77, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 33,6 мкл 4-фторбензилізоціанату, в 1,25 мл тетрагідрофурану, що містить 41 мкл триетиламіну, при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі. Одержаний залишок обробляють за допомогою 5 мл дихлорметану, потім відфільтровують під вакуумом і промивають дихлорметаном. Таким чином одержують 96 мг 1-(4-фторбензил)-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини у вигляді твердої речовини біло-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=449$  (M+).

Приклад 76

Синтез 1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини

Додержуються методики прикладу 77, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 36,5 мг 3,5-диметилізоксазол-4-ілізоціанату, в 1,25 мл тетрагідрофурану, що містить 41 мкл триетиламіну, при перемішуванні протягом 3 годин при кімнатній температурі. Одержаний залишок обробляють за допомогою 5 мл дихлорметану, потім відфільтровують під вакуумом і промивають дихлорметаном. Таким чином одержують 95 мг 1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]сечовини у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:



Мас-спектр (E/I):  $m/z=436$  (M+).

Приклад 77

Синтез етилового ефіру 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}пропіонової кислоти

До розчину 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, в 1,25 мл тетрагідрофурану, що містить 41 мкл триетиламіну, додають 35 мкл етил-3-ізоціанатопропіонату. Одержану суспензію білого кольору перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок обробляють за допомогою 5 мл дихлорметану, потім відфільтровують під вакуумом і промивають дихлорметаном. Таким чином одержують 80 мг етилового ефіру 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}пропіонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=441$  (M+).

Приклад 78

Синтез етилового ефіру (3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо)оцтової кислоти

Додержуються методики прикладу 77, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 33 мкл етилізоціанатоацетату. Таким чином одержують 81 мг етилового ефіру {3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}оцтової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=427$  (M+).

Приклад 79

Синтез трифторацетату 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}пропіонамід

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 77, виходячи з 75 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 41 мкл етил-3-ізоціанатопропіонату. Таким чином одержують 80 мг етилового ефіру 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}пропіонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=441$  (M+).

Стадія 2:

Розчин 15 мг етилового ефіру 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}пропіонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 2 мл 7н розчину аміаку у метанолі нагрівають у запаяній трубці у мікрохвильовому реакторі протягом 20 хвилин при температурі 120°C, потім протягом 35 хвилин при температурі 130°C. Після концентрування, потім очищення шляхом ВЕРХ/МС на колонці з діоксидом кремнію Symmetry C 18 (5 мкм), елюючи градієнтом від 100% води (що містить 0,07% ТФОК) до 100% ацетонітрилу (що містить 0,07% ТФОК), одержують 3,5 г трифторацетату 3-{3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-

іл]уреїдо}пропіонамід у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=412$  (M+).

Приклад 80

Синтез 3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]імідазолідин-2,4-діону

У мікрохвильовому апараті (EmrgsTM Personal Chemistry), нагрівають, протягом 15 хвилин при температурі 120°C, 15 мг етилового ефіру {3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]уреїдо}оцтової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 78, в 2 мл 7 М розчину аміаку у метанолі. Після концентрування при зниженому тиску, залишок обробляють мінімальною кількістю діетилового ефіру і відфільтровують під вакуумом. Таким чином одержують 13 мг 3-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]імідазолідин-2,4-діону у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=381$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,80-4,20 (м дуже уш., 2H); 6,02-6,23 (м уш., 1H); 7,17-7,32 (м, 2H); 7,32-7,49 (м, 2H); 7,53-7,62 (м, 2H); 7,67-7,78 (м, 2H); 7,80-8,61 (м дуже уш., 1H); 8,28 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 8,96 (с, 1H); 12,5-14,0 (м дуже уш., 1H).

Приклад 81

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-1-оксіізонікотинамід

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 139 мг N-оксиду ізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 45 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-1-оксіізонікотинамід у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=419$  (M+).

Приклад 82

Синтез 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 151,2 мг 2-етилізонікотинової кислоти, що може бути одержана згідно з J. Bioi. Chem, 277, 12824-12829 (2002), у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 310 мг 2-етил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=431$  (M+).

Приклад 83

Синтез [4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід хінолін-5-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 1,57 г 4-(1Н-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ноксиму (Z,E), одержаного відповідно до прикладу 68, і 56 мг нікелю Ренея, у 80 мл етанолу і 80 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 4 годин при температурі 60°C і тиску водню 1 бар. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують 1,31 г 4-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=297 (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, і 120 мг хінолін-5-карбонової кислоти, у присутності 195 мг EDCI і 135 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 125 мг [4-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=493 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,43 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,21-7,33 (м, 3H); 7,37 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,52-7,61 (м, 3H); 7,65-7,90 (м, 7H); 8,14 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,87 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,99 (дд, J=2,0 і 4,0 Гц, 1H); 9,37 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,9 (с уш., 1H).

Приклад 84

Синтез [4-(6-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(6-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного відповідно до прикладу 71, і 113 мг хінолін-5-карбонової кислоти, у присутності 182,4 мг EDCI і 128,5 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 134 мг [4-(6-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хінолін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=470 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,43 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,14 (т уш., J=10,0 Гц, 1H); 7,26 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,38 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,55 (т, J=7,5 Гц, 2H); 7,35-7,61 (м дуже уш., 2H); 7,65-7,70 (м, 2H); 7,73 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,80 (м, 1H); 7,86-7,90 (м, 2H); 8,14 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,86 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,99 (дд, J=2,0 і 4,0 Гц, 1H); 9,38 (д, J=8,5 Гц, 1H); 13,1 (с уш., 1H).

Приклад 85

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 2-циклопропілхінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 364 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 286 мг 2-циклопропілхінолін-4-

карбонової кислоти, у присутності 234 мг EDCI і 165 мг НОВТ, в 10 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою і діізопропіловим ефіром, одержують 344 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 2-циклопропілхінолін-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=493 (M+).

Приклад 86

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду піридазин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 124 мг піридазин-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 210 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду піридазин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=404 (M+).

Приклад 87

Синтез 2-хлор-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 157,6 мг 2-хлорізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 405 мг 2-хлор-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=437 (M+).

Приклад 88

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 156 мг 2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 365 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=436 (M+).

## Приклад 89

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]-аміду 2-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 140 мг 2-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7,2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 195 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 2-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=420$  (M+).

## Приклад 90

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]-аміду 2-метилхінолін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 138 мг 2-метилхінолін-5-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з J. Med. Chem., 4647 (2002), у присутності 128,4 мг EDCI і 90,5 мг НОВТ, в 5,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та діізопропіловим ефіром, одержують 70 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 2-метилхінолін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=467$  (M+).

## Приклад 91

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]-аміду 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 214,5 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 100 мг 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 151,6 мг EDCI і 107 мг НОВТ, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 190 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 2-амінопіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=419$  (M+).

## Приклад 92

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно

до прикладу 6, і 171 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з WO-2003/000688, у присутності 212 мг EDCI і 150 мг НОВТ, в 10 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 245 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=442$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=236°C.

## Приклад 93

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]-аміду 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 106,55 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 50 мг 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 75,3 мг EDCI і 53 мг НОВТ, в 2,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 65 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=420$  (M+).

6-Гідроксипіримідин-4-карбонова кислота може бути одержана шляхом гідролізу метилового ефіру 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти, який, у свою чергу, може бути одержаний згідно з J. Med. Chem., 43, 3995-4002 (2000).

## Приклад 94

Синтез 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 97,4 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 50 мг 2-гідроксиметилізонікотинової кислоти, у присутності 68,8 мг EDCI і 48,5 мг НОВТ, в 2,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 70 мг 2-гідроксиметил-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=433$  (M+).

2-гідроксиметилізонікотинова кислота може бути одержана шляхом омилання метилового ефіру 2-гідроксиметилізонікотинової кислоти, який, у свою чергу, може бути одержаний відповідно до Європейського патенту 533131.

## Приклад 95

Синтез 2-фтор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 141 мг 2-фторізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,65 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 290 мг 2-фтор-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-ізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=421$  (М+).

Приклад 96

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-3-метилізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 137 мг 3-метилізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 290 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-3-метилізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=417$  (М+).

Приклад 97

Синтез гідрохлориду [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 174,2 мг гідрохлориду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, у 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 435 мг гідрохлориду [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1,8-нафтиридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку світло-коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=4547$  (М+).

Приклад 98

Синтез 3-бром-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 202 мг 3-бромізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,65 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 435 мг 3-бром-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-ізонікотинаміду у вигляді

порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=482$  (М+).

Приклад 99

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 170 мг 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти, у присутності 287 мг EDCI і 202 мг НОВТ, в 15 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 155 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=442$  (М+).

Температура плавлення (Кофлер)=225°C (розкладання).

1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-карбонова кислота може бути одержана згідно з WO-04/111048.

Приклад 100

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-2(Р,С)-(піридин-3-іл)пропіонаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 138,3 мг гідрохлориду 2-(піридин-3-іл)пропанової кислоти, у присутності 128,4 мг EDCI, 45,3 мг НОВТ і 104 мкл триетиламіну, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 144 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]-2(Р,С)-(піридин-3-іл)пропіонаміду у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=431$  (М+).

Гідрохлорид 2-(піридин-3-іл)пропанової кислоти може бути одержаний згідно з WO-95/10516.

Приклад 101

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 185 мг 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти, у присутності 287 мг EDCI і 202 мг НОВТ, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 165 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (Е/І):  $m/z=456$  (М+).

Температура плавлення (Кофлер)=204°C (розкладання).

1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбонова кислота може бути одержана згідно з WO-96/11929.

#### Приклад 102

Синтез 2-бром-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 202 мг 2-бромізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 345 мг 2-бром-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=482$  (M+).

#### Приклад 103

Синтез 3-гідроксі-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 400 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 196 мг 3-гідроксіізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 250 мг 3-гідроксі-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=419$  (M+).

#### Приклад 104

Синтез 3-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 138 мг 3-аміноізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,65 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 176 мг 3-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку білого-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=418$  (M+).

#### Приклад 105

Синтез 2-ціано-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 148 мг 2-ціаноізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин.

Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 388 мг 2-ціано-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=428$  (M+).

#### Приклад 106

Синтез N-[4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

##### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 2,562 г 4-метокси-о-фенілендіаміну у 150 мл дихлорметану, 3,445 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують 2,97 г суміші регіоізомерів амідів, використовуюваної такою, яка є, на наступній стадії.

##### Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 100°C і протягом 5 годин, розчин 2,97 г суміші амідів, одержаної на попередній стадії, в 150 мл оцтової кислоти. Після охолодження, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і етанолу (99:1 за об'ємами), одержують 1,71 г 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку коричневого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

##### Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 1 г 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 0,639 г гідроксиламінгідрохлориду і 1,257 г ацетату натрію, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин у 17 мл етанолу. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 959 мг 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку каштанового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=341$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,92 (с, 3H); 6,78 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5 Гц); 6,93 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H); 7,25-7,52 (м, 4H); 7,59-7,72 (м, 1H); 7,79-7,92 (м, 2,5H); 8,08 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H); 8,47 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H); 8,73 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H).

##### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 900 мг 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 1,55 мг нікелю Ренея в 50 мл етанолу і 50 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 16 годин при температурі 60°C і тиску водню 1 бар. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 631 мг 4-(6-метокси-1Н-

бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=327$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, і 118,6 мг ізонікотинової кислоти, у присутності 263,4 мг EDCI і 185,7 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом флеш-хроматографії при використанні патрона з діоксидом кремнію Isolute, елюючи сумішами етилацетату і метанолу (99:1, потім 98:2, за об'ємами), одержують 9,1 мг N-[4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=432$  (M+).

Приклад 107

Синтез 4-(6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E)

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 700 мг 4-(6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного відповідно до стадії 2 прикладу 106, розчиняють у 10 мл дихлорметану, потім по краплях додають 5,35 мл 1 М розчину триброміду бору у дихлорметані і перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище виливають у 50 мл води. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і промивають водою, потім толуолом і, нарешті, висушують. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 363 мг 4-(6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=312$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 571 мг 4-(6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 381 мг гідроксиламіногідрохлориду і 750 мг ацетату натрію, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин в 11 мл етанолу. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 539 мг 4-(6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку каштанового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=327$  (M+).

Приклад 108

Синтез метилового ефіру 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 597 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 362 мг 2-метилового ефіру піридин-2,4-дикарбонової кислоти, у присутності 422 мг EDCI і 297 мг НОВТ, у 14 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення

флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 610 мг метилового ефіру 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=461$  (M+).

2-метиловий ефір піридин-2,4-дикарбонової кислоти може бути одержаний відповідно до Європейського патенту 479177.

Приклад 109

Синтез 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти

У тригорлій колбі ємністю 50 мл, 500 мг метилового ефіру 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 108, розчиняють у 20 мл метанолу, потім додають розчин 60,8 мг гідроксиду калію у 10 мл води і перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційне середовище концентрують при зниженому тиску, повторно розчиняють у 50 мл води і екстрагують 2 рази по 50 мл діетилового ефіру. Водну фазу підкислюють до pH=4 шляхом додавання 1Н водного розчину соляної кислоти. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, промивають водою і діізопропіловим ефіром. Таким чином одержують 410 мг 4-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]піридин-2-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=447$  (M+).

Приклад 110

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинамід

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 2,023 г 2,3-діамінопіридину в 150 мл дихлорметану, 3,445 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішами дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами), одержують 1,495 г суміші регіоізомерів амідів, використовуваної такою, яка є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У тригорлій колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 100°C і протягом 2 годин 30 хвилин, розчин 1,49 г суміші амідів, одержаної на попередній стадії, в 75 мл оцтової кислоти. Після охолодження, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 1,40 г 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуваного таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 1,4 г 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-

флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 1 г гідроксиламінідхлориду і 1,93 г ацетату натрію, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин у 25 мл етанолу. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішами дихлорметану і 7 М розчину аміаку у метанолі (90:10, потім 85:15, за об'ємами), одержують 1,32 г 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=312$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,26 (т уш., J=7,5 Гц, 0,5H); 7,30-7,48 (м, 2H); 7,57-7,69 (м, 1,5H); 7,77-7,86 (м, 2,5H); 8,04 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H); 8,48 (д уш., J=8,5 Гц, 0,5H); 8,67-8,75 (м, 1,5H); 8,78 (д уш., J=5,5 Гц, 1H).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 1,30 г 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 2,45 мг нікелю Ренея у 65 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 5 годин при температурі 60°C і тиску водню 1 бар. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 1,06 г 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=298$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, і 130 мг ізонікотинової кислоти, у присутності 289,3 мг EDCI і 204 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою і обробки діізопропіловим ефіром, одержують 227 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=403$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,38 (с, 1H); 7,29 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,39 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,63-7,70 (м, 2H); 7,74-7,85 (м, 2H); 7,88 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,34 (д уш., J=6,0 Гц, 2H); 8,67 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 8,77 (д уш., J=5,0 Гц, 1H); 9,04 (д уш., J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 111

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-індазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 171 мг 1Н-індазол-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 150 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 154 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-

іл]аміду 1Н-індазол-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=442$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=230-235°C.

Приклад 112

Синтез 4-([4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід)-2-[(3-метоксипропіл)аміду]піридин-2,4-дикарбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 62,6 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 50 мг 2-[(3-метоксипропіл)аміду]піридин-2,4-дикарбонової кислоти, у присутності 44,3 мг EDCI і 31,2 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 70 мг 4-([4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід)-2-[(3-метоксипропіл)аміду]піридин-2,4-дикарбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=518$  (M+).

Приклад 113

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-(фуран-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 239 мг 2-(фуран-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 440 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-(фуран-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=519$  (M+).

Приклад 114

Синтез 3-фтор-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 141 мг 3-фторізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 350 мг 3-фтор-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=421$  (M+).

Приклад 115

Синтез 3-аміно-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-

іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 137 мг 3-амінобензойної кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 230 мг 3-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=417$  (M+).

Приклад 116

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-метиламіноізонікотинаміду

В автоклаві ємністю 30 мл, протягом 20 годин при температурі 90°C нагрівають 230 мг 2-бром-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду, одержаного відповідно до прикладу 102, в 6 мл етанолу і 6 мл метиламіну. Реакційне середовище концентрують при зниженому тиску, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішами дихлорметану і метанолу (97,5:2,5, потім 95:5, за об'ємами). Таким чином, після промивання деци-нормальним водним розчином гідроксиду натрію, одержують 20 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-метиламіноізонікотинаміду у вигляді твердої речовини коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=432$  (M+).

Приклад 117

Синтез N-[4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 500 мг 4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-онокси (Z,E), одержаного відповідно до прикладу 107, і 5 мл нікелю Ренея, в 25 мл етанолу і 25 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 5 годин при температурі 60°C і тиску водню один бар. Після очищення обробки діізопропіловим ефіром, одержують 385 мг 4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=313$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, і 130 мг ізонікотинової кислоти, у присутності 275 мг EDCI і 194 мг НОВТ, в 3 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, і обробки діізопропіловим ефіром, одержують 87 мг N-[4-(6-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=418$  (M+).

Приклад 118

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-бром-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 149 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 121 мг 6-бром-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти, у присутності 205,4 мг EDCI і 74,3 мг НОВТ, в 3,5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 100 мг [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-бром-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=522$  (M+).

Приклад 119

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-піперидин-1-ілхінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 256,3 мг 2-піперидин-1-ілхінолін-4-карбонової (або 2-піперидиноцинхонінової) кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 495 мг [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-піперидин-1-ілхінолін-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=536$  (M+).

Приклад 120

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-піролідин-1-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 199,2 мг 2-піролідин-1-ілізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 260 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-2-піролідин-1-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=472$  (M+).

Приклад 121

Синтез 2-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-6-метилізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298,4 мг 4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 153 мг 2-гідрокси-6-метилізонікотинової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148,6 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення



флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 340 мг 2-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-6-метилізонікотинаміду у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=433 (M+).

Приклад 122

Синтез 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілового ефіру ізонікотинової кислоти

У колбі ємністю 25 мл, в атмосфері аргону, 299,3 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-олу, одержаного відповідно до прикладу 3, розчиняють у 5 мл піридину. До цього, охолодженого до температури 0°C, розчину додають 356 мг гідрохлориду хлорангідриду ізонікотинової кислоти; потім перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище концентрують, потім виливають у 10 мл води. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і промивають послідовно за допомогою 10 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, 2 рази по 10 мл води і 2 рази по 10 мл діізопропілового ефіру. Таким чином, після висушування при зниженому тиску при температурі 50°C, одержують 335 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілового ефіру ізонікотинової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=404 (M+).

Приклад 123

Синтез 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-6-метилізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 400 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 241,6 мг 2-хлор-6-метилізонікотинової кислоти, у присутності 270 мг EDCI і 91 мг НОВТ, у 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення шляхом послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою та ізопропанолом, одержують 332 мг 2-хлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-6-метилізонікотинаміду у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=433 (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=250°C.

Приклад 124

Синтез 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілового ефіру 5-хінолінкарбонової кислоти

У колбу ємністю 50 мл вводять послідовно 347 мг 5-хінолінкарбонової кислоти, дві краплі диметилформаміду і 15 мл дихлорметану. Після охолодження до температури 0°C, додають 206 мкл оксалілхлориду і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, потім додають 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-олу, синтезованого як у прикладі 3, у вигляді розчину у суміші з 5 мл піридину і 2 мл дихлорметану. Після витримування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі, додають 1 мл води, потім розчинник випарюють. Пастоподібне

реакційне середовище вносять у 20 мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Одержану тверду речовину відфільтровують, потім промивають послідовно водою (2 рази по 10 мл) і діізопропіловим ефіром (2 рази по 10 мл). Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 120 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілового ефіру 5-хінолінкарбонової кислоти, у вигляді меренги нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія, LC/MS): m=455 (MH+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.):

Приклад 125

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-трет-бутоксикарбоніламіноізонікотинової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 3,2 г 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 2,6 г 2-трет-бутоксикарбоніламіноізонікотинової кислоти, у присутності 2,3 г EDCI і 1,6 г НОВТ, у 80 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, одержують 5,4 г N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-трет-бутоксикарбоніламіноізонікотинової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=518 (M+).

2-трет-бутоксикарбоніламіноізоніктова кислота може бути одержана згідно з WO-2001/074788.

Приклад 126

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізофталаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 325 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 180 мг ізофталамінової кислоти, у присутності 230 мг EDCI і 162 мг НОВТ, у 8 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, одержують 380 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізофталаміду у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=445 (M+).

Ізофталамінова кислота може бути одержана згідно з WO-2000/021920.

Приклад 127

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-4-метоксибензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 400 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 200 мг 4-метоксибензойної кислоти, у присутності 270 мг EDCI і 91 мг НОВТ, в 14 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим

розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 78 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-4-метоксибензаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=432$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=194°C.

Приклад 128

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-хлор-6-метоксигінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 238 мг 3-хлор-6-метоксигінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 148 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), одержують 310 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-хлор-6-метоксигінолін-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=517$  (M+).

Приклад 129

Синтез 4-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензамідгідрохлориду Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 800 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 640 мг 4-трет-бутоксикарбоніламіно-бензойної кислоти, у присутності 540 мг EDCI і 180 мг НОВТ, у 14 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 168 мг трет-бутилового ефіру {4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]феніл}карбамінової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=517$  (M+).

Стадія 2:

88 мг трет-бутилового ефіру {4-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-ілкарбамоїл]феніл}-карбамінової кислоти, одержаного на стадії 1, розчиняють у 5 мл дихлорметану і додають 6 мл 4 М розчину хлороводню у діоксані. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, утворену тверду речовину відфільтровують під вакуумом. Після промивання два рази по 3 мл ізопропілового ефіру і висушування, одержують 89 мг 4-аміно-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-бензамідгідрохлориду у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=417$  (M+).

Приклад 130

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 370 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 300 мг 3-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 240 мг EDCI і 84 мг НОВТ, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами), одержують 73 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-гідроксигінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=511$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=250°C.

3-Гідроксигінолін-4-карбонова кислота може бути одержана згідно з Organic Synthesis, 40, 54-60 (1960).

Приклад 131

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 8,6 г 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 5 г 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 5,6 г EDCI і 1,9 г НОВТ, в 115 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), одержують 6,1 г N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=453$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=216°C.

Приклад 132

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 100 мл, 700 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 92, розчиняють у 15 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до температури 10°C, додають 89,4 мкл бромиду і перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Додають воду (1 мл), потім розчинник випарюють. Одержану тверду речовину промивають послідовно водою, водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихло-

рметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 670 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, у вигляді меренги жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m=521 (MH+).

Приклади 133-150

Продукти прикладів 133-150 одержують паралельно, відповідно до наступної методики:

До 100 мг (0,335 ммоль) аміну і х мг (0,335 ммоль, 1,0 екв.) кислоти у 2,5 мл ДМФА додають 71 мг (0,370 ммоль, 1,1 екв.) гідрохлориду EDCI і 50 мг (0,370 ммоль, 1,1 екв.) НОВТ. У випадку, де кислота знаходиться у формі гідрохлориду, додають 47 мкл (0,335 ммоль, 1,0 екв.) триетиламіну. Реакційне середовище перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі (25°C), потім концентрують.

Сирий, твердий або пастоподібний продукт обробляють за допомогою 4 мл води і відфільтровують, промивають послідовно за допомогою 4 мл води, 2 рази по 4 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, 4 мл води, потім 2 рази по 5 мл діізопропілового ефіру.

Продукти, виділені у вказаних вище умовах, мають чистоту, згідно з LC/MS, вище 90%, у наступних умовах:

колонка: Hypersil Gold C18, розміром 3 мм x 50 мм (діаметр частинок: 3 мкм)

детектування: U.V. DAD (200 нм <λ< 400 нм)

градієнт розчинників А (вода, що містить 0,1% мурашиної кислоти) і В (ацетонітрил) з витратою 0,8 мл/хв.

Час (хв)	%А	%В
0	95	5
5	5	95
5,5	5	95
6,5	95	5
7	95	5

Коли необхідне додаткове очищення, умови цього очищення вказуються у викладеній нижче таблиці, в якій наводяться також одержані маси і характеристики сполук прикладів 133-150 (мас-спектр і час утримання відповідно до аналізу LC/MS).

Приклад	Одержанамаса (мг)	Мас-спектр (MH+)	Час утримання LC/MS (хв.)	Умови додаткового очищення
133	113	499	4,18	
134	72	435	3,69	
135	68	423	3,64	
136	112	504	3,33	
137	76	474	2,73	
138	75	439	2,51	
139	91	423	3	
140	104	475	3,36	
141	101	434	2,6	
142	40	447	3,43	Препаративна пластинка з діоксидом кремнію, 0,5 мм; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub> 7н у MeOH 96/4
143	53	473	3,14	Препаративна пластинка з діоксидом кремнію, 0,5 мм; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub> 7н у MeOH 96/4
144	45	495	2,6	Кристалізація з CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 80/20
145	27	465	3,26	Препаративна пластинка з діоксидом кремнію, 0,5 мм; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub> 7н у MeOH 96/4
146	74	512	2,78	Кристалізація з CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 80/20
147	77	451	2,5	Препаративна пластинка з діоксидом кремнію, 0,5 мм; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub> 7н у MeOH 95/5
148	100	528	2,59	Препаративна пластинка з діоксидом кремнію, 0,5 мм; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub> 7н у MeOH 95/5
149	81	507	2,65	
150	95	475	2,67	

Сполука прикладу 145 також може бути охарактеризована наступним ЯМР-спектром (400 МГц, δ у м.ч., ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,80 (с, 3H); 1,33 (с, 3H); 1,80 (м, 1H); 1,89 (м, 1H); 2,00 (с, 3H); 2,17 (дд, J=8,5 і 14,0 Гц, 1H); 2,25 (дд, J=7,5 і 14,0 Гц, 1H); 2,40 (м, 1H); 2,96 (м, 1H); 6,10 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,32 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,44-7,53 (м, 3H); 7,59-7,69 (м, 3H); 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,52 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,02 (с, 1H); 13,4 (м дуже уш., 1H).

Приклад 151

[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід індол-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 169 мг індол-3-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 149 мг НОВТ, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 72 годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (15-40 мкм), елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (10:90 за об'ємами), одержують 112 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду індол-3-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=210°C (розкладання).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ у м.ч.: 6,43 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,12-7,27 (м, 3H); 7,33 (дт, J=1,5 і 7,5 Гц, 1H); 7,41-7,72 (м, 6H); 7,75 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,11 (д, J=3,0 Гц, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,55 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,05 (с уш., 1H); 11,55 (м уш., 1H); 13,35 (м уш., 1H).

Мас-спектр (іонізація електронним розпиленням, ES): m/z=442 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 152

Синтез правообертального енантіомера [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

8 г [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 92, очищають, у надкритичній фазі, при використанні препаративної колонки з хіральною фазою діаметром 5 см, що містить 350 г діоксиду кремнію Chiralcel 20 мкм, шляхом 20 послідовних інжекцій. Елюють, з витратою 250 мл/хв., за допомогою діоксиду вуглецю, що знаходиться під тиском 100 бар, у присутності 30% метанолу і 0,1 триетиламіну як співрозчинника. Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску перші елюювані фракції, одержують 3,59 г правообертального енантіомера у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>; δ у м.ч.): 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,90 (м, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,50-7,57 (м, 2H); 7,60-7,72 (м, 4H); 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H); 9,04 (с уш., 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (с уш., 1H); 13,35 (м уш., 1H).

$\alpha_{20}^D = +136,5^\circ \pm 2^\circ$  (с=0,507; DMSO).

#### Приклад 153

Синтез лівообертального енантіомера [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуючись методики прикладу 153, але рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другі елюювані фракції, одержують 3,53 г лівообертального енантіомера, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D = 17,5^\circ \pm 2^\circ$  (с=0,5; DMSO).

#### Приклад 154

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-гідрокси-2-метилхінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 200 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 143 мг 3-гідрокси-2-метилхінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 135 мг EDCI і 45 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 16 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-

9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 3-гідрокси-2-метилхінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=483 (M<sup>+</sup>).

Температура плавлення (Кофлер)=240°C.

#### Приклад 155

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3,5-диметоксибензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 150 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 92 мг 3,5-диметоксибензойної кислоти, у присутності 98 мг EDCI і 34 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 18 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-3,5-диметоксибензаміду, у вигляді меренги білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=462 (M<sup>+</sup>).

#### Приклад 156

[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-бром-2-гідроксихінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 282 мг 6-бром-2-гідроксихінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 149 мг НОВТ, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після випарювання досуха у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 100 мл етилацетату і 50 мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш фільтрують через скляний фільтр і тверду речовину висушують у вакуумі при температурі 40°C. Одержують 513 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-бром-2-гідроксихінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>) δ у м.ч.: 6,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,72 (с, 1H); 7,22 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,26-7,34 (м, 2H); 7,42 (м, 2H); 7,64 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,68 (м уш., 1H); 7,73 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,84 (м уш., 1H); 8,02 (м уш., 1H); 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,27 (м уш., 1H); 8,79 (с уш., 1H); 9,51 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,2 (м уш., 2H).

Мас-спектр (іонізація електронним розпиленням, ES): m/z=548 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 157

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 9H-пурин-6-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 182 мг 9H-пурин-6-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 70 мг НОВТ, в 4 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім

діізопропіловим ефіром, одержують 400 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 9H-пурин-6-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=444$  (M+).

Приклад 158

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 170 мг 2-аміно-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 4 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 4 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), одержують 50 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=433$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=210°C.

Приклад 159

Синтез 2-етил-6-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 185 мг 2-етил-6-гідроксіізонікотинової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, одержують 330 мг 2-етил-6-гідроксі-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді порошку білого-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=447$  (M+).

2-етил-6-гідроксіізонікотинова кислота може бути одержана відповідно до Європейського патенту 542059.

Приклад 160

Синтез 3,5-дихлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 193 мг 3,5-дихлорізонікотинової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 10 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 250 мг 3,5-дихлор-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-

флуорен-9(R,S)-іл]ізонікотинаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=472$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=240°C.

Приклад 161

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-аміно-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 135 мг 5-аміно-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1, потім 85:15, за об'ємами), одержують 100 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-аміно-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=408$  (M+).

Приклад 162

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-метил-2-метиламінопіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 90 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 50 мг 6-метил-2-метиламінопіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 64 мг EDCI і 20 мг НОВТ, в 2 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 6 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 35 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-метил-2-метиламінопіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=447$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=196°C.

6-Метил-2-метиламінопіримідин-4-карбонова кислота може бути одержана шляхом гідролізу відповідного метилового ефіру згідно з Helvetica Chimica Acta, 81(2), 231-235 (1998).

Приклад 163

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-аміно-2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 172 мг 5-аміно-2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 15 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином

гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами), одержують 210 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-аміно-2,6-дигідроксипіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=451$  (M+).

Приклад 164

Синтез N-[4-(9H-пурин-8-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізонікотинової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 2 г 4,5-діамінопіримідину у 150 мл дихлорметану, 3,4 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, реакційне середовище виливають у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і екстрагують дихлорметаном. Органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами), одержують 1,1 г (5-амінопіримідин-4-іл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=316$  (M+).

Стадія 2:

У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 95°C протягом 5 годин, 1,1 г (5-амінопіримідин-4-іл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 55 мл оцтової кислоти. Після охолодження доводять досуха при зниженому тиску. Очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), потім обробкою діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 565 мг 4-(9H-пурин-8-іл)флуорен-9-ону у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=298$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (дт, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,61 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,92 (д, J=7,5 Гц, 1H); 9,00 (с, 1H); 9,25 (с, 1H); 14,5 (с уш., 1H).

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 5, виходячи з 564 мг 4-(9H-пурин-8-іл)флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 394 мг гідроксиламінгідрохлориду і 776 мг ацетату натрію в 12 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом і, нарешті, обробляють діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 502 мг 4-(9H-пурин-8-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні

50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=313$  (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, використовуючи автоклав, виходячи з 450 мг 4-(9H-пурин-8-іл)флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, у вигляді розчину у суміші з 25 мл етанолу і 25 мл тетрагідрофурану, у присутності активованого нікелю Ренея, при початковому тиску водню 1 бар, при температурі 60°C, протягом 20 годин. Після відфільтровування каталізатора на целіті, концентрування фільтрату при зниженому тиску, одержують, таким чином, 384 мг 4-(9H-пурин-8-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=299$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 4,83 (с, 1H); 7,17 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,48 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,86 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,90 (с, 1H); 9,11 (с, 1H).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(9H-пурин-8-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, і 129 мг ізонікотинової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 288 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), одержують 230 мг N-[4-(9H-пурин-8-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізонікотинової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LCMS):  $m/z=404$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,37 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,54 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,60 (м, 2H); 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,88 (д уш., J=6,0 Гц, 2H); 8,75 (д уш., J=6,0 Гц, 2H); 9,00 (с, 1H); 9,22 (с уш., 1H); 9,48 (д, J=8,5 Гц, 1H); 13,95 (м уш., 1H).

Приклад 165

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-амінохінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 189 мг 3-амінохінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7H розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), одержують 230 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-амінохінолін-4-

карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=468$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=234°C.

3-Амінохінолін-4-карбонова кислота може бути одержана згідно з Journal Heterocyclic Chemistry, 17(3), 465-473 (1980).

Приклад 166

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-метоксихінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 300 мг 6-метоксихінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 422 мг EDCI і 297 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами); одержують 180 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-метоксихінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=483$  (M+).

Приклади 167 і 172

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3,4-діамінобензойної кислоти і N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 600 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 424 мг 3,4-динітробензойної кислоти, у присутності 422 мг EDCI і 300 мг НОВТ, в 14 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами); одержують 215 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3,4-динітробензойної кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=492$  (M+).

Стадія 2:

В автоклаві ємністю 45 мл, 365 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3,4-динітробензойної кислоти, одержаного на стадії 1, розчиняють у 60 мл етанолу, додають 78 мг 10%-ного паладію-на-вугіллі, потім піддають початковому тиску водню 1 бар протягом 20 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 100 мл. Після продування аргонном, автоклав відкривають, вміст відфільтровують через целіт і промивають етанолом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи

сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами); одержують:

- з одного боку, 70 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3,4-діамінобензойної кислоти у вигляді меренги жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=432$  (M+);

- і, з іншого боку, 150 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти у вигляді меренги жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=433$  (M+).

Приклад 168

Синтез 3,5-дигідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл] бензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 308 мг 3,5-дигідроксибензойної кислоти, у присутності 422 мг EDCI і 297 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають шляхом препаративної ВЕРХ при використанні колонки Kromasil C8, елюючи сумішшю води, до якої додано 0,1% трифтороцтової кислоти, і метанолу (80:20 за об'ємами), одержують 170 мг 3,5-дигідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду у вигляді меренги блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=483$  (M+).

Приклад 169

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-імідазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 118 мг 1H-імідазол-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), одержують 52 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-імідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LCMS):  $m/z=392$  (M+).

Приклад 170

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-аміно-2H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 144 мг 5-аміно-2H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти у 5 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і

204 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1, потім 8:2, за об'ємами), одержують 124 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 5-аміно-2Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ/СІ):  $m/z=408$  (М+).

Приклад 171

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 2-метилбензоксазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 178 мг 2-метилбензоксазол-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, одержують 310 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 2-метилбензоксазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку сірого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=457$  (М+).

Температура плавлення (Кофлер)=200°C.

Приклад 172

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 153 мг 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти в 5 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (8:2, потім 5:5, за об'ємами), одержують 100 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 4-аміно-3-гідроксибензойної кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ/СІ):  $m/z=433$  (М+).

Приклад 173

Синтез 2-карбамоїл-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]ізонікотинаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 175 мг 2-карбамоїлізонікотинової кислоти, у присутності 210 мг EDCI і 148 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім ізопропанолом, одержують 160 мг 2-

карбамоїл-N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]ізонікотинаміду у вигляді твердої речовини каштанового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ/І):  $m/z=446$  (М+).

Приклад 174

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 3-метилового ефіру піридин-3,4-дикарбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 183 мг 3-метилового ефіру піридин-3,4-дикарбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, етилацетатом, потім діізопропіловим ефіром, одержують 110 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 3-метилового ефіру піридин-3,4-дикарбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ/І):  $m/z=461$  (М+).

Температура плавлення (Кофлер)=196°C.

Приклад 175

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 5-гідрокси-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 330 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 150 мг 5-гідрокси-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти в 3,3 мл диметилформаміду, у присутності 318 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 224 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 за об'ємами), одержують 164 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду 5-гідрокси-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ):  $m/z=409$  (М+).

Приклад 176

Синтез N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду піримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(Р,С)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 126 мг піримідин-4-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 6 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, одержують 90 мг N-[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(Р,С)-іл]аміду піримідин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини каштанового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ЕІ/І):  $m/z=404$  (М+).

Температура плавлення (Кофлер)=192°C.



## Приклад 177

Синтез N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 192 мг 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 150 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, метанолом, потім діізопропіловим ефіром, одержують 122 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=471 (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=258°C.

## Приклад 178

Синтез 4-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-(флуорен-9(R,S)-іл)бензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 139 мг 4-гідроксибензойної кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 150 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами), одержують 283 мг 4-гідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=418 (M+).

## Приклад 179

Синтез 2,4-дигідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 155 мг 2,4-дигідроксибензойної кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 150 мг НОВТ, в 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, сиру суміш очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами), одержують 168 мг 2,4-дигідрокси-N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]бензаміду у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=434 (M+).

## Приклад 180

[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти

## Стадія 1:

До суспензії 5,2 г хлориду алюмінію в 4,5 мл безводного дихлорметану додають 2,9 мл трихло-

рацетилхлориду. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері аргону, потім додають маленькими порціями 2,0 г 6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину, що може бути одержаний згідно з Synthesis, 661 (1992), після чого кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на 80 г льоду. Пастоподібну тверду речовину рекуперують шляхом декантації, обробляють за допомогою 15 мл води і 8 мл 35%-ного розчину гідроксиду натрію, потім нагрівають при температурі 90°C протягом 15 хвилин. Після охолодження реакційне середовище фільтрують, фільтрат підкислюють концентрованою соляною кислотою, тверду речовину відфільтровують і висушують на повітрі. Таким чином одержують тверду речовину бежевого кольору, що містить 50% 6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти, використовувану такою, яка є, на наступній стадії, і характеристики якої наступні:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ у м.ч.: 7,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,16 (д, J=3,0 Гц, 1H); 8,31 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,35 (м уш., 1H); 12,6 (с уш., 1H). Мас-спектр (ES): m/z=197 (MH+).

## Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 216 мг одержаної вище сирової 6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 149 мг НОВТ, в 15 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 42 годин. Реакційне середовище виливають у 75 мл води, потім екстрагують 3 рази по 35 мл суміші дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Органічні фазу промивають за допомогою 35 мл дистильованої води, 35 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, нарешті, 35 мл води, сушать над сульфатом натрію і випарюють досуха у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Після випарювання досуха у вакуумі, залишок порошокують за допомогою 3,5 мл діетилового ефіру і тверду речовину відфільтровують і висушують у вакуумі при температурі 40°C. Одержують 200 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ у м.ч.: 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,33 (т частково прихований, J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (д частково прихований, J=7,5 Гц, 1H); 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,63 (м уш., 1H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H); 8,40 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 8,61 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,78 (д, J=8,5 Гц, 1H); 9,07 (м уш., 1H); 12,35 (д, J=3,0 Гц, 1H); 13,45 (м уш., 1H).

Мас-спектр (ES): m/z=477 (MH+).

## Приклад 181

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-бензилізоксазол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 280 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 200 мг 3-бензилізоксазол-5-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 270 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 190 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 235 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-бензилізоксазол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=192-194°C.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=485 (M+).

#### Приклад 182

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-(4-гідроксифеніл)-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 280 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 200 мг 5-(4-гідроксифеніл)-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 270 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 190 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 за об'ємами) і, нарешті, сумішшю дихлорметану і метанолу (8:2 за об'ємами), одержують 163 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 5-(4-гідроксифеніл)-3H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LCMS): m/z=485 (M+).

#### Приклад 183

Синтез [4-(5-ціано-6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло [2,3-b] піридин-4-карбонової кислоти

При кімнатній температурі, перемішують 20 мг 4,5-діаміно-2-фторбензонітрилу, що може бути одержаний згідно з WO-99/26941-A1, 40 мг [4-форміл-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, що може бути одержаний як на стадії 6 прикладу 234, і 18 мг хлориду тривалентного заліза у вигляді розчину у 2 мл диметилформаміду. Через 60 годин перемішування припиняють і розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержане темне масло очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом сумішей дихлорметану і метанолу (від 100/0 до 90/10 за об'ємами), одержуючи 22 мг [4-(5-ціано-6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-

карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (іонізація електронним розпиленням з утворенням позитивних іонів, ESI+): m/z=485 (MH+).

#### Приклад 184

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 167 мг 2-аміно-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з WO-2004/099156, в 3 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), одержують 85,2 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=224-226°C.

Мас-спектр (EI): m/z=438 (M+).

#### Приклад 185

Синтез [4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного відповідно до прикладу 83, і 193 мг 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 213 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують 270 мг [4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LCMS): m/z=452 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,25 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,12 (с уш., 2H); 7,21-7,33 (м, 3H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,51-7,60 (м, 4H); 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,39 (с, 1H); 9,31 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,95 (с, 1H).

#### Приклад 186

Синтез [4-(5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(6-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного відповідно до прикладу 71, і 181 мг 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти в 3 мл диметилформаміду, у

присутності 200 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 64 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення послідовними флеш-хроматографіями на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), потім на гелі глинозему 90, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують 186 мг [4-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LCMS):  $m/z=470$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 6,24 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 7,11 (с уш., 2H); 7,14 (м частково прихований, 1H); 7,25 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,36 (т уш.,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,46 (м уш., 1H); 7,50-7,58 (м, 3H); 7,63 (м уш. частково прихований, 1H); 7,66 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,70 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 8,39 (с, 1H); 9,31 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 13,05 (м уш., 1H).

Приклад 187

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду піримідин-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 127 мг піримідин-5-карбонової кислоти, у присутності 212 мг EDCI і 68 мг HOBT, у 7 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 15 годин. Після послідовних промивань водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім діізопропіловим ефіром, сиру суміш очищають шляхом препаративної ВЕРХ при використанні колонки Xterra RP 18, 5 мкм, елюючи сумішшю 35% ацетонітрилу і буфера  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (20 ммоль,  $\text{pH}=9$ ), одержують 67 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=404$  (M+).

Температура плавлення (Кофлер)=192°C.

Приклад 188

Синтез [4-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(6-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного відповідно до прикладу 71, і 170 мг 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з WO-2003/000688, в 3 мл диметилформаміду, у присутності 200 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 64 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують 243 мг [4-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-

4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=459$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 6,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 6,91 (дд,  $J=2,0$  і  $3,5$  Гц, 1H); 7,14 (м, 1H); 7,25 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,34 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,38 (м частково прихований, 1H); 7,46 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 7,52 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,55-7,67 (м, 4H); 7,75 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,79 (м частково прихований, 1H); 8,30 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 9,28 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 11,85 (с уш., 1H); 13,05 (с уш., 1H).

Приклад 189

[4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]амід ізохінолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 298 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 173 мг ізохінолін-4-карбонової кислоти, у присутності 211 мг EDCI і 68 мг HOBT, в 5 мл ДМФА, при перемішуванні протягом 20 годин. Після очищення флеш-хроматографією на глиноземі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (5:95 за об'ємами), потім шляхом кристалізації з 20 мл діізопропілового ефіру, одержують 40 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду ізохінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=200°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  у м.ч.: 6,44 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 7,27 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,39 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,51 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,57 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,67 (д уш.,  $J=5,5$  Гц, 1H); 7,71 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,78 (м, 2H); 7,95 (м, 2H); 8,23 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 8,39 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H); 8,46 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 8,75 (с, 1H); 9,04 (с, 1H); 9,42 (с, 1H); 9,47 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Мас-спектр (ES):  $m/z=454$  (MH+).

Приклад 190

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2,3-диметилхіноксалін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 224 мг 2,3-диметилхіноксалін-5-карбонової кислоти в 3 мл диметилформаміду, у присутності 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), одержують 295 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2,3-Диметилхіноксалін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=482$  (M+).

Приклад 191

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-аміно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-

іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 141 мг 3-аміно-1H-піразол-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 289 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 204 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом ВЕРХ при використанні колонки XTERRA з діоксидом кремнію RP18, 5 мкм (30 мм x 150 мм), елюючи сумішшю (75:25) ацетонітрилу і буфера з рН=9 (гідроксид амонію/форміат амонію 20 ммоль), одержують 8 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-аміно-1H-піразол-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LCMS):  $m/z=407$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,25 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,10 (с уш., 2H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,48-7,59 (м, 3H); 7,65 (д, J=5,5 Гц, 1H); 7,68-7,74 (м, 2H); 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,39 (с, 1H); 9,01 (с, 1H); 9,31 (д, J=8,5 Гц, 1H).

Приклад 192

Синтез правообертального енантіомера N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти

150 мг N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 131, інжектують у препаративну колонку з хіральною фазою, що містить 300 мг діоксиду кремнію Whelk 01 RR, 10 мкм. Елюють сумішшю н-гептану, метанолу, етанолу і триетиламіну (60:10:30:0,2 за об'ємами). Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску першу елювану фракцію, одержують 70,9 мг правообертального енантіомера, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=+117,3^\circ \pm 2^\circ$  (с=0,5; метанол).

Приклад 193

Синтез лівообертального енантіомера N-[4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 192, але рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другу елювану фракцію, одержують 68,7 мг лівообертального енантіомера, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=-77^\circ \pm 2^\circ$  (с=0,3; метанол).

Приклад 194

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, і 179 мг 1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти у 3 мл диметилформаміду, у присутності 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на

силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), одержують, таким чином, 144 мг [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=442$  (M+).

Приклад 195

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-метилхіноксалін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 200 мг 3-метилхіноксалін-5-карбонової кислоти, 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Після обробки ді-ізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 308 мг (65%) [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 3-метилхіноксалін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=468$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,59 (с, 3H); 6,44 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (м уш., 1H); 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,94 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,25 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,55 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,95 (с, 1H); 9,04 (с уш., 1H); 10,6 (д, J=7,5 Гц, 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Приклад 196

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хіноксалін-5-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 192 мг хіноксалін-5-карбонової кислоти, 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду, потім відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану

і метанолу (95:5 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 294 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хіноксалін-5-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (EI/LC/MS): m/z=454 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,50 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 7,71 (м, 2H); 7,89 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,05 (т, J=8,0 Гц, 1H); 8,32 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H); 8,62 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,97 (д, J=2,0 Гц, 1H); 9,04 (м уш., 2H); 10,35 (д, J=8,0 Гц, 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Приклад 197

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-фуран-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 253 мг 2-фуран-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти, 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сирю тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 195 мг (65%) [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-фуран-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=252°C.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=508 (M+).

Приклад 198

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-тіофен-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 270 мг 2-тіофен-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти, 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою.

Одержану сирю тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 347 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-тіофен-2-іл-3Н-бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LCMS): m/z=524 (M+).

Приклад 199

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хіноксалін-6-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 193 мг хіноксалін-6-карбонової кислоти, 212 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сирю тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 306 мг (65%) [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду хіноксалін-6-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=454 (M+).

Приклад 200

Синтез 4-(9Н-гуанін-8-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 100 мг 4-(9Н-гуанін-8-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 164, 60 мг 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, 70 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 23 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 1 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сирю тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 53,3 мг 4-(9Н-гуанін-8-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-

карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $\geq 260^\circ\text{C}$ .

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=443$  ( $M^+$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 6,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 6,91 (дд,  $J=2,0$  і  $3,5$  Гц, 1H); 7,27 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,36 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,47 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 7,55 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); від 7,58 до 7,66 (м, 3H); 7,73 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,82 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 8,30 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 9,00 (с, 1H); 9,22 (с, 1H); 9,29 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,95 (м уш., 1H).

Приклад 201

Синтез [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-гідроксизіназолін-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 400 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 283 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 91 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) і 255 мг 2-гідроксизіназолін-4-карбонової кислоти, у 10 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Потім додають 100 мл води і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами). Таким чином одержують 50 мг (65%) [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-гідроксизіназолін-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $\geq 260^\circ\text{C}$ .

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=470$  ( $M^+$ ).

Приклад 202

Синтез гідрохлориду [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-(2-аміноетиламіно)нікотинової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 645 мг 4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 456 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 146 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) і 608 мг 6-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)нікотинової кислоти, в 15 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Потім додають 50 мл води і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Таким чином одержують 540 мг (65%) [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)нікотинової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=561$  ( $M^+$ ).

Стадія 2:

320 мг Одержаного вище [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетиламіно)нікотинової кислоти розчиняють у 10 мл діоксану, потім додають 2 мл 4 М розчину хлороводню у діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин, утворену тверду речовину відфільтровують під вакуумом і промивають етанолом, потім етиловим ефіром. Таким чином одержують 280 мг гідрохлориду [4-(3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 6-(2-аміноетиламіно)нікотинової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $\geq 260^\circ\text{C}$ .

Мас-спектр (LCMS):  $m/z=571$  ( $M^+$ ).

Приклад 203

Синтез [4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, виходячи з 300 мг 4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного відповідно до прикладу 83, 180 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 213 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 202 мг (65%) [4-(1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $= 220^\circ\text{C}$ .

Мас-спектр (EI):  $m/z=441$  ( $M^+$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 6,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 6,91 (м уш., 1H); 7,24 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,28 (м уш., 2H); 7,34 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,47 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H); 7,52 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,58-7,64 (м, 4H); 7,66 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,76 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,76 (м уш. частково прихований, 1H); 8,30 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H); 9,28 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,95 (м уш., 1H).

Приклад 204

Синтез [4-(5-трифторметил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,6 г 3,4-діамінобензотрифторметилу у 85 мл дихлорметану, 3,4 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуо-

рен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, реакційне середовище виливають у воду і екстрагують дихлорметаном. Органічні фази промивають 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують, таким чином, 2,6 г (2-аміно-5-трифторметилфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=382$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 120°C протягом 1 години 15 хвилин, розчин 2,6 г (2-аміно-5-трифторметилфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 130 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 2,1 г 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді смолоподібної речовини помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LC/MS):  $m/z=364$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,40 (т уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,50 (дт, J=1,5 і 7,5 Гц, 1Н); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,61-7,71 (м, 3Н); 7,83 (д уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,88 (м, 2Н); 8,08 (с уш., 1Н); 13,5 (м дуже уш., 1Н).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 2,1 г 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-2-ону, одержаного на попередній стадії, 1,2 г гідроксиламінідгідрохлориду і 2,4 г ацетату натрію в 100 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом, доводять досуха і, нарешті, піддають обробці діізопропіловим ефіром, відфільтровують і промивають два рази.... Таким чином одержують 2,3 г 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-2-оноксиму (Z,E) у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=379$  (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклав ємністю 528 мл, 2,2 г 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 80 мл етанолу і 80 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея,

потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 4 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 412 мл. Після відфільтровування каталізатора на целіті, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Таким чином одержують 1,73 г 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді піни сірого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=365$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 365 мг 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 178 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 210 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 3,6 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, що містить невелику кількість дихлорметану, одержують, таким чином, 221 мг 4-(5-трифторметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=220°C.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=509$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,54 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,55-7,64 (м, 4Н); 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,86 (м уш., 1Н); 8,05 (м уш., 1Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,4 (м уш., 1Н).

Приклад 205

Синтез [4-(5-метоксикарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 4,9 г метил-3,4-діамінобензоату у 170 мл дихлорметану, 6,9 мл триетиламіну і 6 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 6,5 г (2-аміно-5-метоксикарбоніл-феніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=372$  (M+).

## Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 1 л, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 135°C протягом 2 годин, розчин 6,5 г (2-аміно-5-метоксикарбонілфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 230 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 6,1 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-9-он-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=354$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 3,90 (с, 3H); 7,40 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (дт, J=1,5 і 7,5 Гц, 1H); 7,59 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,90 (дд, J=1,0 і 8,0 Гц, 1H); 7,94 (дд, J=1,5 і 8,5 Гц, 1H); 8,31 (с уш., 1H); 13,1 (м дуже уш., 1H).

## Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але входячи з 6,1 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-9-он-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 3,6 г гідроксиламінігидрохлориду і 7 г ацетату натрію в 300 мл етанолу, при перемішуванні протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім протягом 2 годин при температурі 80°C. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом, доводять досуха і, нарешті, піддають обробці діізопропіловим ефіром. Таким чином одержують 6,1 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-9-оксіміно-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку блідо-жовтого кольору, використовуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI):  $m/z=369$  (M+).

## Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 955 мл, 6,1 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-9-оксіміно-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 230 мл етанолу і 230 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 6 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 979 мл. Після відфільтрування каталізатора на целіті, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину піддають обробці діізопропіловим ефіром; таким чином, одержують 5,7 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-9(R,S)-аміно-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, використовуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=355$  (M+).

## Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але входячи з 2,5 г метилового ефіру 2-(9Н-флуорен-

9(R,S)-аміно-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 1,25 г 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 1,48 г гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 475 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 25 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 2,35 г [4-(5-метоксикарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=222-226°C.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=499$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% таутомерів з: 3,91 (с, 3H); 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,54 (м, 1,5H); 7,63 (м, 2,5H); 7,70 (м, 1,5H); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H); від 7,84 до 7,99 (м, 1,5H); 8,19 (с уш., 0,5H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,38 (с уш., 0,5H); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,35 (м уш., 1H).

## Приклад 206

Синтез [4-(5-карбокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 30 мл, в атмосфері аргону, 500 мг [4-(5-метоксикарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 205, розчиняють у 10 мл метанолу, потім додають 2,4 мл водного 1,25 М розчину гідроксиду літію, після чого кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційне середовище охолоджують і підкислюють до pH=4-5 за допомогою 1 М водного розчину соляної кислоти. Сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1, потім 8:2, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 210 мг [4-(5-карбокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=485$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% таутомерів з: 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,56-7,67 (м, 3,5H); 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H);



7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,82 (м, 0,5H); 7,87-7,97 (м, 1H); 8,17 (с уш., 0,5H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,35 (с уш., 0,5H); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,7 (м дуже уш., 1H); 13,25 (м уш., 1H).

#### Приклад 207

Синтез [4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,932 г 2,3-діамінотолуолу, 5,622 мл триетиламіну і 4,85 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 100 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 5 г (2-аміно-6-метилфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=328 (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин суспензію 5 г (2-аміно-6-метилфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 100 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють за допомогою 25 мл води, потім доводять до pH=8 шляхом додавання водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і піддають обробці діізопропіловим ефіром; одержують, таким чином, 4,7 г 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=310 (M+).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 4,7 г 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 3,16 г гідроксиламінідхлориду і 6,21 г ацетату натрію у 65 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, відфільтровують, промивають водою, піддають обробці діізопропіловим ефіром. Таким чином, одержують 4 г 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 60:40 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, але виходячи з 4 г 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 0,7 г нікелю Ренея, в 100 мл етанолу і 100 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом

10 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню один бар. Після відфільтровування каталізатора, потім очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 2,7 г 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку бежевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 311 мг 4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 162 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки дихлорметаном, одержують, таким чином, 255 мг [4-(4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=455 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% таутомерів з: 2,55 (с, 1,5H); 2,62 (с, 1,5H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,90 (д уш., J=3,5 Гц, 1H); 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,17 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,24 (м уш., 1H); 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,39 (м уш., 0,5 H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,51 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,51 (м прихований, 0,5H); 7,55-7,64 (м, 2,5H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,70-7,78 (м, 1,5H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,4 (м уш., 1H).

#### Приклад 208

Синтез [4-(5-карбоксамідо-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 10 мл, 300 мг [4-(5-карбоксамідо-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, розчиняють в 3,5 мл диметилформаміду, потім послідовно додають 66 мг хлориду амонію, 480 мг гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситриспіролідинофосфонію (PYBOP), 125 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), 0,41 мл N,N-діізопропілетиламіну, потім перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду і етилацетат, відбувається випадання осаду, який відфільтровують і потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 100 мг [4-(5-карбоксамідо-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=484 (M+).

## Приклад 209

Синтез N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду циклогексан-3-он-4(R,S)-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 100 мг (1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл-аміну, одержаного відповідно до прикладу 6, 47 мг циклогексан-3-он-4(R,S)-карбонової кислоти, 71 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 50 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), одержують, таким чином, 123 мг N-[4-(1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду циклогексан-3-он-4(R,S)-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=422$  (M+).

## Приклад 210

Синтез [4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

## Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,1 г 1,2-діаміно-3,5-дифторбензолу, 3,4 мл триетиламіну і 3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 85 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідроксиду натрію і знову водою. Після висушування, потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 2,8 г (2-аміно-3,5-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=350$  (M+).

## Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 135°C протягом 10 годин, розчин 2,8 г (2-аміно-3,5-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 140 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 2,6 г 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку блідо-зеленого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=332$  (M+).

## Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 2,6 г 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 1,6 г гідроксиламіногідрохлориду і 3,2 г ацетату натрію у 130 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, за-

лишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха і, нарешті, піддають обробці діізопропіловим ефіром. Таким чином, одержують 1,85 г 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LC/MS):  $m/z=347$  (M+).

## Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 211 мл, 1,85 г 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 70 мл етанолу і 70 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 6 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 342 мл. Після відфільтровування каталізатора, фільтрат концентрують при зниженому тиску, потім обробляють сумішшю дихлорметану з невеликою кількістю метанолу і сушать над сульфатом магнію, одержану сирку тверду речовину піддають обробці діізопропіловим ефіром. Одержують, таким чином, 1,32 г 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку сірого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=333$  (M+).

## Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 330 мг 4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 177 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 209 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 67 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 3,3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Видаляють повністю диметилформамід, додають воду, потім відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідроксидкарбонату натрію і знову водою. Одержану сирку тверду речовину потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 280 мг [4-(5,7-дифтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=238-240°C.

Мас-спектр (EI):  $m/z=477$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (м уш., 1H); 7,16 (т уш., J=10,5 Гц, 1H); 7,23-7,41 (м прихований, 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,52 (м, 2H); 7,62 (м, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0

Гц, 1Н); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,4 (м уш., 1Н).

#### Приклад 211

Синтез [4-(6-сульфаміоїл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

У колбі ємністю 250 мл, 0,94 г 4-сульфонамідобензол-1,2-діаміну розчиняють в 15 мл тетрагідрофурану, потім додають, послідовно, при температурі 0°C, 1,21 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти і 0,42 г гідрокарбонату натрію. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, суміш витримують при температурі 40°C протягом 2 годин. Додають 10 мл води, потім 10 мл 1 М водного розчину соляної кислоти, після чого екстрагують діетиловим ефіром. Водну фазу декантують, потім доводять до pH=10 шляхом додавання 1 М водного розчину гідроксиду натрію і екстрагують 3 рази по 20 мл етилацетату. Після видалення повністю етилацетату, одержують, таким чином, 80 мг сирової суміші, що містить здебільшого (2-аміно-4-сульфаміоїлфеніл)амід 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти.

#### Стадія 2:

У колбі ємністю 10 мл, одержану на попередній стадії суміш розчиняють у 15 мл оцтової кислоти і нагрівають протягом 2 годин при температурі 110°C. Після охолодження і видалення розчинника, додають 5 мл води і водну фазу доводять до pH=8-9 шляхом додавання насиченого розчину гідрокарбонату калію. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами). Одержують, таким чином, 58 мг 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/I): m/z=376 (M+).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 56 мг 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід, одержаного на попередній стадії, 31 мг гідроксиламінгідрохлориду і 62 мг ацетату натрію у 5 мл етанолу, при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі, потім протягом 3 годин при температурі 80°C. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха і, нарешті, піддають обробці ді-ізопропіловим ефіром. Таким чином, одержують 50 мг 2-[9(Z,E)-гідроксііміно-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бурштинового кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI): m/z=391 (M+).

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 25 мл, 50 мг 2-[9(Z,E)-гідроксііміно-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід, одержаного на попередній стадії,

розчиняють у суміші з 5 мл етанолу і 5 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активованій нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 12 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 20 мл. Після відфільтровування каталізатора, видалення розчинника при зниженому тиску і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 45 мг 2-[9(R,S)-аміно-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід у вигляді порошку бежевого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=377 (M+).

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 35 мг 2-[9(R,S)-аміно-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-сульфонамід, одержаного на попередній стадії, 16 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 20 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 14 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 5 мл диметилформамід, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами) одержують, таким чином, 19 мг [4-(6-сульфаміоїл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бурштинового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=521 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.) у випадку цієї сполуки спостерігають суміш таутомерів 50/50: 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (м уш., 1Н); 7,23-7,38 (м, 4Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,49-7,66 (м, 4Н); 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,73-7,86 (м, 4Н); 8,15 (м уш., 1Н); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,4 (м уш., 1Н).

#### Приклад 212

Синтез [4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 0,793 г 1,2-діаміно-3,4-дифторбензолу, 1,406 мл триетиламіну і 1,213 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 25 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,7 г (6-аміно-2,3-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=350 (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, нагрівають

при температурі 115°C протягом 6 годин суспензію 1,7 г (6-аміно-2,3-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 35 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють водою і доводять до pH=8 шляхом додавання 10%-ного водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, промивають діізопропіловим ефіром; одержують, таким чином, 1,5 г 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=332$  (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,5 г 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 0,941 г гідроксиламінгідрохлориду і 1,85 г ацетату натрію в 25 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють водою, відфільтровують, промивають водою і піддають обробці діізопропіловим ефіром. Таким чином, одержують 1,5 г 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, але виходячи з 4 г 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 0,27 г нікелю Ренея, в 35 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 10 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню один бар. Після відфільтрування каталізатора і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 1 г 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 333 мг 4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 162 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (97,5:2,5 за об'ємами), потім обробки дихлорметаном, одержують, таким чином, 296 мг [4-(4,5-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=477$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,33 (м частково прихований, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,44 (м уш., 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,50 (д частково прихований, J=8,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,63 (м, 2H); 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Приклад 213

Синтез [4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-(флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 1 г 1,2-діаміно-4-(трифторметокси)бензолу, 1,3 мл триетиламіну і 1,15 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 30 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, на решті, водою. Після висушування і обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 485 мг (2-аміно-4-трифторметоксифеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=350$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 135°C протягом 2 годин розчин 1,12 г (2-аміно-4-трифторметоксифеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 50 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Після обробки ді-ізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 550 мг 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=380$  (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1 г 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 580 мг гідроксиламінгідрохлориду і 1,1 г ацетату натрію у 50 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами). Таким чином, одержують 730 мг 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі піноподіб-

ної речовини блідо-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LC/MS):  $m/z=395$  (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 111 мл, 730 мг 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 25 мл етанолу і 25 мл тетрагідрофурану, додають на шпатель активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 4 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 122 мл. Після відфільтрування каталізатора на целіті, фільтрат концентрують при зниженому тиску, потім обробляють дихлорметаном і сушать над сульфатом магнію. Одержують, таким чином, 640 мг 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді піноподібної речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=381$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 300 мг 4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 140 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, 166 мг гідроклориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (EDCI) і 53 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 3 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 213 мг [4-(5-трифторметокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=204-206°C.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=525$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): у випадку цього продукту спостерігають суміш таутомерів з: 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,26 (м, 2Н); 7,35 (дт, J=1,5 і 7,5 Гц, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,57-7,80 (м, 7Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,86 (м уш., 1Н); 13,3 (м уш., 1Н).

Приклади 214, 215, 217 і 218

Розділення 4 енантіомерів [4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-іл)оцтової кислоти

Стадія 1:

Виділення пар діастереоізомерів

180 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 2-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-іл)оцтової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 145, хроматографують при використанні колонки з діоксидом кремнію Chiralpack AD, 20 мкм, довжиною 35 см і діаметром 8 см, елюючи, з витратою 150 мл/хв., сумішшю н-гептану, етанолу і метанолу (85:10:5 за об'ємами). Рекуперуючи першу елюйовану фракцію, одержують, таким чином, 82,6 мг пари діастереоізомерів А і С. Рекуперуючи другу елюйовану фракцію, одержують, таким чином, 85 мг пари діастереоізомерів В і D.

Стадія 2:

Розділення пар діастереоізомерів

Хроматографують, окремо, 82,6 мг пари діастереоізомерів А і С і 85 мг пари діастереоізомерів В і D, при використанні колонки Chiralpak OJ-H, довжиною 25 см і діаметром 2 см, елюючи надкритичною рухомою фазою, утвореною діоксидом вуглецю, етанолом і трифтороцтовою кислотою (70:30:0,1 за об'ємами), з витратою 100 мл/хв., при тиску 126 бар. Таким чином одержують:

42,3 мг діастереоізомеру А (приклад 217):  $\alpha^D_{20}=+104^{\circ}\pm 2^{\circ}$  (с=0,5; DMSO);

37,6 мг діастереоізомеру С (приклад 215):  $\alpha^D_{20}=-81,2^{\circ}\pm 1,8^{\circ}$  (с=0,5; DMSO);

42,3 мг діастереоізомеру В (приклад 214):  $\alpha^D_{20}=+102,3^{\circ}\pm 2^{\circ}$  (с=0,5; DMSO);

36,4 мг діастереоізомеру D (приклад 218):  $\alpha^D_{20}=-91^{\circ}\pm 2,1^{\circ}$  (с=0,5; DMSO).

Приклад 216

Синтез [4-(5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,4 г 3,4-діамінобензонітрилу і 30 мл тетрагідрофурану, 4,6 мл триетиламіну і 4 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти в 115 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 3,8 г (2-аміно-5-ціанофеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=339$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 135°C протягом 4 годин розчин 3,8 г (2-аміно-5-ціанофеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 190 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 3,7 г 4-(5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку бежевого кольору.

ру, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/LC/MS):  $m/z=321$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 7,40 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,49 (дт,  $J=1,5$  і  $7,5$  Гц, 1H); 7,58 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,65-7,72 (м, 3H); 7,83 (м, 2H); 7,90 (д уш.,  $J=8,0$  Гц, 1H); 8,26 (с уш., 1H); 13,0 (м дуже уш., 1H).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 3,7 г 4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 2,4 г гідроксиламіногідрохлориду і 4,7 г ацетату натрію у 185 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7H розчину аміаку у метанолі (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Таким чином, одержують 2,11 г 4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=336$  (M+).

#### Стадія 4:

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 1,58 г еквімолекулярної суміші 4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 10 мл етанолу, 10 мл води і 10 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі додають трьома порціями 1,2 г цинку, причому між кожним додаванням перемішують протягом часу приблизно від однієї години до двох годин. Додають целіт і відфільтровують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7H розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами). Одержують, таким чином, 1,4 г 4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 1,4 г 4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 720 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 850 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) і 300 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 15 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихло-

рметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,6 г [4-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку рожевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)= $\geq 260^\circ\text{C}$ .

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=466$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 6,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 6,91 (дд,  $J=2,0$  і  $3,5$  Гц, 1H); 7,25 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,35 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,46 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 7,53 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,57-7,67 (м, 4H); 7,71 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,77 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,81 (д уш.,  $J=8,5$  Гц, 1H); 8,22 (с уш., 1H); 8,30 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H); 9,28 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,5 (м дуже уш., 1H).

#### Приклад 219

(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

До суміші 2,84 г 4-хлор-1,2-діамінобензолу і 5,6 мл триетил-аміну у 80 мл дихлорметану, в атмосфері аргону і при кімнатній температурі, додають маленькими порціями протягом проміжку часу 30 хвилин 4,35 г хлорангідриду 9-флуоренон-4-карбонової кислоти. Реакційне середовище перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. Після перемішування протягом  $\frac{1}{2}$  години спостерігають появу осаду. Наступного дня реакційне середовище фільтрують і тверду речовину промивають послідовно за допомогою 50 мл дихлорметану, 50 мл води, 2 рази по 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і, нарешті, 50 мл води. Тверду речовину жовтого кольору обробляють за допомогою 100 мл толуолу і всю сукупність випарюють досуха у вакуумі. Залишок порошокують у 150 мл діізопропілового ефіру, відфільтровують і висушують у вакуумі при температурі  $40^\circ\text{C}$  протягом 1 ночі. Таким чином одержують 3,05 г (2-аміно-4-хлорфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)= $226^\circ\text{C}$ .

ТШХ ( $\text{Si}_2$ )  $R_f=0,6$  (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

#### Стадія 2:

Суміш 3,0 г (2-аміно-4-хлорфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у 120 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Витримують до повернення температури до кімнатної і реакційну середовище випарюють досуха у вакуумі. Залишок обробляють за допомогою 75 мл дихлорметану, органічну фазу промивають 2 рази по 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, за допомогою 50 мл насиченого розчину хлориду натрію. Після висушування над сульфатом магнію, органічну фазу випарюють досуха у вакуумі. Таким чином одержують 3,12 г 4-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді піни бежевого кольору, характеристики якого наступні:

ТШХ ( $\text{Si}_2$ )  $R_f=0,6$  (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

## Стадія 3:

При кімнатній температурі, в атмосфері аргону, перемішують суміш 2,0 г 4-(6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, 1,26 г гідроксиламінгідрохлориду і 2,48 г ацетату натрію в 100 мл етанолу. Наступного дня реакційне середовище випарюють досуха у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 100 мл дихлорметану і промивають за допомогою 100 мл води. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і випарюють досуха у вакуумі. Після висушування при температурі 40°C у вакуумі одержують 1,88 г 4-(6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксими (Z,E) у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=200°C (розкладання).

ТШХ (Si2) Rf=0,4 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цього продукту спостерігають суміш ізомерів 50%:50% з: 7,21-7,41 (м, 3,5H); 7,51 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,52 (д уш., J=8,0 Гц, 0,5H); 7,56 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,63-7,77 (м, 3,5H); 7,91 (д уш., J=7,5 Гц, 0,5H); 8,43 (д уш., J=7,5 Гц, 0,5 H); 8,60 (д уш., J=8,0 Гц, 0,5H); 12,5-13,5(м уш., 2H).

## Стадія 4:

При кімнатній температурі перемішують суміш 345 мг 4-(6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E) у суміші з 2 мл оцтової кислоти, 2 мл етанолу і 2 мл води у присутності 65 мг цинку у вигляді порошку. Через 1 годину і через 3 години додають ще кожного разу 65 мг цинку у вигляді порошку і витримують при перемішуванні протягом приблизно 4 годин. Додають целіт, фільтрують через скляний фільтр і осад промивають за допомогою 200 мл суміші метанолу і дихлорметану (20:80 за об'ємами). Фільтрат випарюють досуха у вакуумі, додають 2 рази по 50 мл толуолу і знову випарюють кожного разу досуха у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами). Таким чином одержують 275 мг 4-(6-хлор-1Н-імідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді піни бежевого кольору, характеристики якого наступні:

ТШХ (Si2) Rf=0,5 (метанол-дихлорметан, 20:80 за об'ємами).

## Стадія 5:

При кімнатній температурі перемішують суміш 238 мг 4-(6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, 152 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 106 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt) і 128 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у 5 мл безводного диметилформаміду. Через 2 години реакційне середовище випарюють досуха у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 50 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, суспензію порошокують і осад відфільтровують при використанні скляного фільтра. Тверду речовину промивають за допомогою 80 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, потім 80 мл води. Тверду речовину обробляють за допомогою 75 мл толуолу і всю сукупність випарюють досуха у ваку-

умі. Тверду речовину хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (7,5:92,5 за об'ємами). Таким чином одержують 180 мг (6-хлор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді піни бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=212°C (розкладання).

ТШХ (Si2) Rf=0,3 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,64-7,78 (м уш., 2H); 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,15 (м уш., 1H).

## Приклад 220

(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

## Стадія 1:

До суміші 2 г 4-бром-1,2-діамінобензолу і 3,0 мл триетиламіну в 60 мл дихлорметану, в атмосфері аргону і при кімнатній температурі, додають маленькими порціями протягом проміжку часу 20 хвилин 2,36 г хлорангідриду 9-флуоренон-4-карбонової кислоти. Реакційне середовище перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. Після перемішування протягом ½ години спостерігають появу осаду. Наступного дня реакційне середовище фільтрують і тверду речовину промивають послідовно за допомогою 50 мл дихлорметану, 50 мл води, 2 рази по 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і, нарешті, 50 мл води. Тверду речовину жовтого кольору порошокують в 100 мл діізопропілового ефіру, відфільтровують і висушують у вакуумі при температурі 40°C протягом 1 ночі. Таким чином одержують 1,61 г (2-аміно-4-бромфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=252°C.

ТШХ (Si2) Rf=0,5 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

## Стадія 2:

Суміш 1,61 г (2-аміно-4-бромфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у 80 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Витримують до повернення температури до кімнатної і реакційне середовище випарюють досуха у вакуумі. Залишок обробляють за допомогою 50 мл дихлорметану, органічну фазу промивають 2 рази по 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, за допомогою 50 мл насиченого розчину хлориду натрію. Після висушування над сульфатом магнію, органічну фазу випарюють досуха у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (5:95 за об'ємами). Таким чином одержують 1,5 г 4-(6-бром-1Н-



бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, характеристики якого наступні:

ТШХ (Si2) Rf=0,6 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,39 (дт, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,44 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,49 (дт, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,63-7,70 (м, 3H); 7,81 (дд, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,86 (дд, J=1,0 і 7,5 Гц, 1H); 7,90 (д уш., J=2,0 Гц, 1H); 13,2 (м уш., 1H).

Стадія 3:

При кімнатній температурі, в атмосфері аргону, перемішують суміш 1,13 г 4-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, 0,628 г гідроксиламінідгідрохлориду і 1,24 г ацетату натрію в 50 мл етанолу. Наступного дня реакційне середовище випарюють досуха у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 100 мл води, тверду речовину відфільтровують, потім промивають за допомогою 100 мл води. Після висушування при температурі 40°C у вакуумі одержують 1,17 г 4-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), характеристики якого наступні:

ТШХ (Si2) Rf=0,4 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

Стадія 4:

При кімнатній температурі перемішують суміш 390 мг 4-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E) у суміші з 2 мл оцтової кислоти, 2 мл етанолу і 2 мл води у присутності 65 мг цинку у вигляді порошку. Через ½ години додають ще 65 мг цинку у вигляді порошку і витримують при перемішуванні протягом приблизно 3 годин. Додають целіт, фільтрують через скляний фільтр і осад промивають за допомогою 200 мл суміші метанолу і дихлорметану (20:80 за об'ємами). Фільтрат випарюють досуха у вакуумі, додають 2 рази по 50 мл толуолу і знову випарюють кожного разу досуха у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами). Таким чином одержують 69 мг 4-(6-бром-1Н-імідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді піни бежевого кольору, характеристики якого наступні:

ТШХ (Si2) Rf=0,5 (метанол-дихлорметан, 20:80 за об'ємами).

Стадія 5:

При кімнатній температурі перемішують суміш 220 мг 4-(6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, 123 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 87 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt) і 105 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у 5 мл безводного диметилформаміду. Через 1,5 години реакційне середовище випарюють досуха у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 50 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, суспензію порошкують і осад відфільтровують при використанні скляного фільтра. Тверду речовину промивають за допомогою 75 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, потім 100 мл води. Тверду речовину обробляють толуолом і всю сукупність випарюють досуха у вакуумі. Тверду речовину хроматографують на силікагелі, елюючи

сумішшю метанолу і дихлорметану (5:95 за об'ємами). Таким чином одержують 214 мг (6-бром-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=206°C (розкладання).

ТШХ (Si2) Rf=0,4 (метанол-дихлорметан, 10:90 за об'ємами).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,42 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,51 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,56 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,60-7,69 (м, 4H); 7,76 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,87 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 10,85 (м уш., 1H); 13,15 (м уш., 1H).

Приклад 221

Синтез [4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 1,5 г 1,2-діаміно-4-фтор-5-морфолінобензолу у 50 мл дихлорметану і 15 мл тетрагідрофурану, 1,95 мл триетиламіну і 1,7 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 2,2 г (2-аміно-5-фтор-4-морфолінофеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=417 (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 135°C протягом 4 годин розчин 2,2 г (2-аміно-5-фтор-4-морфолінфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 110 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (98:2 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 1,8 г 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=399 (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,8 г 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 956 мг гідроксиламінідгідрохлориду і 1,9 г ацетату натрію у 95 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній



температурі, потім при нагріванні при температурі 60°C протягом 2 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2 за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,7 г 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку білого-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=414$  (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 211 мл, 1,7 г 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 58 мл етанолу і 58 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 5 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 250 мл. Після фільтрації через целіт, фільтрат концентрують при зниженому тиску, потім обробляють дихлорметаном і сушать над сульфатом магнію. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 732 мг 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI):  $m/z=400$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 350 мг 4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 156 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, 184 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідату (EDCI) і 59 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видалають диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1, потім 85:15, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 127 мг [4-(5-фтор-6-морфоліно-1Н-бензімідазол-2-

іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=544$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш таутомерів з: 3,05 (м, 4Н); 3,81 (м, 4Н); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (м уш., 1Н); 7,10-7,66 (м, 9Н); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,74 (д уш., J=7,5 Гц, 1Н); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,27 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 12,85 (м уш., 1Н).

Приклад 222

Синтез [4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 1 г 1,2-діаміно-4-хлор-5-фторбензолу, 1,75 мл триетиламіну і 1,5 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 45 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,5 г (2-аміно-5-хлор-4-фторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=366$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 135°C протягом 4 годин розчин 1,5 г (2-аміно-5-хлор-4-фторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 75 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують 1,3 г 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=348$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,49 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,67 (м, 2Н); 7,74 (д, J=9,5 Гц, 1Н); 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1Н); 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1Н); 7,91 (д, J=7,0 Гц, 1Н); 13,0 (м дуже уш., 1Н).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,3 г 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 800 мг гідроксиламіногідрохлориду і 1,6 г ацетату натрію у 70 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Після обробки діізопропіловим ефіром, таким чином, одержують 1,1 г 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку нечистого

білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:  
Мас-спектр (LC/MS/EI):  $m/z=363$  (M+).

#### Стадія 4:

Дотримуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 1,1 г 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 6,7 мл етанолу, 6,7 мл води і 6,7 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі додають у три порції 782 мг цинку, при перемішуванні протягом приблизно від однієї години до двох годин між кожним додаванням. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу, потім сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 860 мг 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку нечистого білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=349$  (M+).

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 350 мг 4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 178 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) і 67 мг 1-гідроксис-бензотриазолу (HOBt), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 296 мг [4-(6-хлор-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=493$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,66 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,72 (д уш., J=9,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,88 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,25 (м дуже уш., 1H).

#### Приклад 223

Синтез [4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 1,29 г цис-циклогексан-1,2-діаміну

у 100 мл дихлорметану, 1,52 г триетиламіну і 1,82 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після обробки як на стадії 1 прикладу 1, одержують 700 мг (2-аміноциклогексил)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=321$  (M+).

#### Стадія 2:

У колбі ємністю 25 мл, нагрівають при температурі 150°C протягом 30 хвилин 0,68 г (2-аміноциклогексил)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 5 мл поліфосфорної кислоти (PPA). Після охолодження, нейтралізують до pH=6 шляхом додавання 38%-ного водного розчину гідроксиду натрію. Осад, що випав, відфільтровують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Одержують, таким чином, 0,36 г 4-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=303$  (M+).

#### Стадія 3

У запаяній трубці ємністю 20 мл, 330 мг 4-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 12 мл диметилсульфоксиду, потім нагрівають при температурі 200°C протягом 1 години. Після охолодження, додають 30 мл води, потім екстрагують 3 рази по 100 мл етилацетату. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (97:3 за об'ємами). Одержують, таким чином, 210 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=301$  (M+).

#### Стадія 4

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 200 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 139 мг гідроксиламінгідрохлориду і 273 мг ацетату натрію у 22 мл етанолу, при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі, потім протягом 3 годин при температурі 80°C. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха і, нарешті, обробляють діізопропіловим ефіром. Таким чином, одержують 44 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бурштинового кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI):  $m/z=316$  (M+).

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 25 мл, 43 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 4 мл етанолу і 4 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 12 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 12 мл. Після відфільтровування каталізатора, концентрування досуха при зниженому тиску і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 40 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=302$  (M+).

Стадія 6:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 35 мг 4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 20 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, 26 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 18 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 4 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (70-230 меш), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (90:10, за об'ємами), одержують, таким чином, 19 мг [4-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]-аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бурштинового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=446$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 1,83 (м, 4H); 2,55-2,67 (м уш., 4H); 6,34 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,90 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1H); 7,26-7,35 (м, 2H); 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,44-7,49 (м, 2H); 7,50-7,60 (м, 2H); 7,61 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 8,10 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,22 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,0 (с, 1H).

Приклад 224

Синтез [4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 1 г 1,2-діаміно-4,5-дифторбензолу, 1,9 мл триетиламіну і 1,7 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 50 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,4 г (2-аміно-4,5-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=350$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 135°C протягом 4 годин розчин 1,4 г (2-аміно-4,5-дифторфеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 70 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (98:2 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 1,1 г 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=332$  (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,1 г 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 690 мг гідроксиламінгідрохлориду і 1,4 г ацетату натрію в 60 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 830 мг 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=347$  (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 830 мг 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 5,5 мл етанолу, 5,5 мл води і 5,5 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі додають у три порції 624 мг цинку, при перемішуванні протягом приблизно від однієї години до двох годин між кожним додаванням. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (98:2 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 653 мг 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=333$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 330 мг 4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 178 мг 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 67 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом

20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 259 мг [4-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=477$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (д уш., J=3,5 Гц, 1Н); 7,25 (т уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,35 (т уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,51 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,54-7,79 (м, 7Н); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,27 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,2 (м уш., 1Н).

#### Приклад 225

Синтез [4-(5-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

В одnogорлій колбі ємністю 5 мл, 442 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 92, розчиняють у 4 мл диметилформаміду. До одержаного розчину жовтого кольору по краплях додають розчин 62 мкл метилйодиду в 1 мл диметилформаміду. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, аналіз реакційного середовища шляхом ТШХ і LC/MS показує повну витрату вихідного продукту. Масло коричневого кольору, одержане після випарювання розчинника при зниженому тиску, очищають флеш-хроматографією на колонці з діоксидом кремнію (градієнт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: від 100:0 до 80:20). Таким чином одержують 343 мг [4-(5-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=456$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 4,29 (с, 3Н); 6,39 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,21 (т уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,44 (т частково прихований, J=7,5 Гц, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,58 (д уш., J=8,0 Гц, 1Н); 7,62 (т уш., J=3,5 Гц, 1Н); 7,67 (д уш., J=8,0 Гц, 1Н); 7,85 (д уш., J=7,0 Гц, 1Н); 7,91 (д уш., J=8,0 Гц, 1Н); 8,15 (д уш., J=7,0 Гц, 1Н); 8,25 (д уш., J=8,0 Гц, 1Н); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,09 (с уш., 1Н); 9,25 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н).

#### Приклад 226

Синтез [2-аміно-5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 50 мл суспендують 1,615 г 7-нітро-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, що може бути одержана згідно з WO-

2003/057145, у 30 мл дихлорметану, потім додають послідовно 567 мкл оксалілхлориду і 1 краплю диметилформаміду. Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі, додають 0,779 г 1,2-діамінобензолу і 1,686 мл триетиламіну. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, потім 10%-ним насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,6 г (2-амінофеніл)аміду 7-нітро-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовованого таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=359$  (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 130°C протягом 4 годин розчин 1,6 г (2-амінофеніл)аміду 7-нітро-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 30 мл оцтової кислоти. Після охолодження, утворену нерозчинну частину відфільтровують, промивають послідовно водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім водою. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 550 мг 5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-2-нітро-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовованого таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=341$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+ТФОК-d, δ у м.ч.): 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1Н); 7,67 (м, 2Н); 7,84 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,96 (м, 2Н); 8,10 (д уш., J=7,5 Гц, 2Н); 7,33-7,39 (м, 2Н).

#### Стадія 3:

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 550 мг 5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-2-нітро-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, у присутності 2,513 г заліза і 313 мкл 37%-ного водного розчину соляної кислоти, у 3,2 мл води і 25 мл етанолу перемішують протягом 2 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Після охолодження, утворену нерозчинну частину відфільтровують на целіті, промивають водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Цю нерозчинну частину потім обробляють диметилформамідом. Після видалення повністю диметилформаміду при зниженому тиску, одержаний сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами). Одержують, таким чином, 0,45 г 2-аміно-5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку коричневого кольору, використовованого таким, який є, на наступній стадії.

Мас-спектр (EI):  $m/z=311$  (M+).

#### Стадія 4:

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 0,3 г 2-аміно-5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-

9-ону, одержаного на попередній стадії, у 10 мл ацетонітрилу, у присутності 0,631 г трет-бутилкарбонату і 11,8 мг 4-диметиламінопіридину, перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок розчиняють у 50 мл етилацетату, потім органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують досуха при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю етилацетату і дихлорметану (5:95 за об'ємами). Таким чином одержують 0,3 г 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді меренги жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

Мас-спектр (EI):  $m/z=511$  (M+).

#### Стадія 5

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 300 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 122 мг гідроксиламін-гідрохлориду і 240 мг ацетату натрію у 4 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 250 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=526$  (M+).

#### Стадія 6:

Додержуються методики прикладу 6, але виходячи з 250 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 29 мг нікелю Ренея у 4 мл етанолу і 4 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 10 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню 1 бар. Після відфільтровування каталізатора і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 250 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніл-аміно)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 7:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 250 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 79 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 103 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 72 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 72 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 300 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-

бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=656$  (M+).

#### Стадія 8:

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 300 мг 5-[1-(трет-бутоксикарбоніл)бензімідазол-2-іл]-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють в 1,5 мл діоксану, потім додають по краплях 1,45 мл 4Н розчину хлороводню у діоксані і перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, реакційне середовище обробляють водою, доводять до pH=8 шляхом додавання водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Одержують, таким чином, 15 мг [2-аміно-5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=456$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 5,39 (с уш., 2H); 6,25 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,39 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 6,81 (с уш., 1H); 6,93 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,20-7,35 (м, 4H); 7,48 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,51-7,64 (м, 4H); 7,75 (м уш., 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,20 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,8 (м уш., 1H).

#### Приклад 227

Синтез [4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

При кімнатній температурі і в атмосфері аргону, 174 мг боргідриду натрію додають до суспензії 70 мг [4-(5-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного як у прикладі 225, у 7 мл безводного метанолу. Зникнення вихідного продукту констатують шляхом ТШХ після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавання 2 мл насиченого розчину хлориду амонію дозволяє нейтралізувати надлишок гідриду. Після випарювання розчинника при зниженому тиску, твердий залишок очищають флеш-хроматографією на колонці з діоксидом кремнію (градієнт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: від 100:0 до 70:30). Одержують 70 мг [4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ESI+):  $m/z=461$  (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,90 (с, 3H); 3,04 (м уш., 2H); 3,50 (м уш., 2H); 4,24 (м уш., 2H); 6,35 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,89 (м уш., 1H); 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (д, J=7,5

Гц, 1H); 7,58 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,61 (т, J=3,5 Гц, 1H); 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,92 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,95 (м уш., 1H); 12,8 (м уш., 1H).

#### Приклад 228

Синтез [4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 10 г 1,2-діаміно-4-метоксибензолу, 20 мл триетиламіну і 17 г хлор-ангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 600 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, осад, що випав, відфільтровують, промивають дихлорметаном, водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 6,2 г (2-аміно-4-метоксифеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку каштанового кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=344 (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 1 л, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 110°C протягом 5 годин розчин 6,2 г (2-аміно-4-метоксифеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 300 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (99:1, потім 98:2, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують 5,1 г 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=326 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,84 (с, 3H); 6,92 (дд, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,15 (м уш., 1H); 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,49 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,56 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,59 (м уш., 1H); 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,74-7,79 (м, 2H); 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H); 12,9 (м уш., 1H).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1 г 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 640 мг гідроксиламінгідрохлориду і 1,3 г ацетату натрію в 17 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 890 мг 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=341 (M+).

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, 890 мг 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 5,9 мл етанолу, 5,9 мл води і 5,9 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі додають у три порції 682 мг цинку, при перемішуванні протягом приблизно від однієї години до двох годин між кожним додаванням. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 716 мг 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=327 (M+).

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 330 мг 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 180 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 213 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 68 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видалають диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 278 мг [4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=471 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): У випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% таутомерів з: 3,84 (с, 3H); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,85-6,95 (м, 2H); 7,05 (д, J=2,5 Гц, 0,5H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,30 (д, J=2,5 Гц, 0,5H); 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,44-7,53 (м, 2,5H); 7,59-7,67 (м, 4,5H); 7,74 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,75 (с, 0,5H); 12,8 (с, 0,5H).

#### Приклад 229

Синтез [4-(5-гідрокси-5H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

В односторонній колбі ємністю 5 мл, 2 мг триметилхлорсенію розчиняють в 1 мл диметилформаміду. Додають 147 мкл 30%-ного перексиду водню і перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. До одержаного розчину жовтого ко-

льору по краплях додають розчин 160 мг [4-(3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 92, в 1 мл диметилформаміду. Після перемішування протягом однієї години при кімнатній температурі, ступінь конверсії досягає 50% і більше не змінюється. Випарювання розчинника при зниженому тиску приводить до масла помаранчевого кольору, яке очищають флеш-хроматографією на колонці з діоксидом кремнію (градієнт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: від 100:0 до 70:30). Одержують 83 мг [4-(5-гідрокси-5H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-9H-флуорен-9-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ESI+): m/z=459 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (м уш., 1H); 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,48 (т, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,63 (м, 2H); 7,68 (м, 2H); 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=2,0 і 7,0 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,70 (м уш., 1H); 9,33 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,9 (м уш., 1H); 13,5 (м дуже уш., 1H).

Приклад 230

Синтез [4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

У колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 1 г 4-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на стадії 2 прикладу 228, розчиняють у 15 мл дихлорметану, охолоджують до температури 0°C і додають 7,7 мл триброміду бору у вигляді 1 М розчину у дихлорметані. Після перемішування протягом 20 годин реакційне середовище виливають у воду, нерозчинну частину відфільтровують під вакуумом, промивають водою, потім висушують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 360 мг 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=312 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш таутомерів 70%-30% з: 6,77 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 6,90 (с уш., 0,7H); 7,07 (с уш., 0,3H); 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,45-7,61 (м прихований, 1H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,75 (м прихований, 0,3H); 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,85 (м уш. частково прихований, 0,7H); 9,10 (с уш., 0,3H); 9,32 (с уш., 0,7H); 12,65 (с уш., 0,7H); 12,75 (с уш., 0,3H).

Стадія 2

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 360 мг 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 240 мг гідроксиламінгідрохлориду і 470 мг ацетату натрію у 18 мл етанолу, при перемішуван-

ні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, потім толуолом, доводять досуха. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 358 мг 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку каштанового кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=327 (M+).

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 355 мг еквімолекулярної суміші 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаної на попередній стадії, розчиняють у суміші з 2,5 мл етанолу, 2,5 мл води і 2,5 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі додають у три порції 283 мг цинку, при перемішуванні протягом приблизно від однієї години до двох годин між кожним додаванням. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7H розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 232 мг 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку нечистого білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=313 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 230 мг 4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 131 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 155 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) і 49 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 220 мг [4-(5-гідрокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=457 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш таутомерів 70%-30% з: 6,39 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,75 (д уш., J=9,0 Гц, 0,7H); 6,80 (д уш., J=9,0 Гц, 0,3H); 6,90 (м уш. частково прихований, 0,7H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,07 (м уш., 0,3H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (м уш. частково прихований, 0,7H); 7,44 (м уш. частково прихований, 0,3H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,49 (т, J=7,5 Гц,

1H); 7,54 (д, J=8,0 Гц, 0,6H); 7,58-7,66 (м, 3H); 7,72 (д уш., J=8,0 Гц, 1,4H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,05 (м уш., 0,3H); 9,26 (м уш. частково прихований, 0,7H); 9,27 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,5 (с уш., 0,7H); 12,6 (с уш., 0,3H).

#### Приклад 231

**Синтез** [4-(5-метиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 208, але виходячи з 200 мг [4-(5-карбоксі-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, 55 мг метиламінгідрохлориду, 321 мг гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситриспіролідинофосфонію (PYBOP), 83 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) і 272 мкл N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) в 2 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду, відфільтровують під вакуумом осад, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 129 мг [4-(5-метиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=498 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,84 (д, J=5,0 Гц, 3H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57-7,77 (м, 5H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,82 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,21 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,46 (кв уш., J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,2 (м уш., 1H).

#### Приклад 232

**Синтез** [4-(5-диметиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 208, але виходячи з 200 мг [4-(5-карбоксі-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, 67 мг диметиламінгідрохлориду, 321 мг гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситриспіролідинофосфонію (PYBOP), 83 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) і 272 мкл N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду, відфільтровують під вакуумом осад, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, по-

тім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 126 мг [4-(5-диметиламінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=220°C.

Мас-спектр (EI/CI): m/z=512 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,03 (с, 3H); 3,04 (с, 3H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,20-7,35 (м, 3H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,56-7,67 (м, 4H); 7,68 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,77-7,82 (м, 2H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,15 (м уш., 1H).

#### Приклад 233

**Синтез** 4-[5-(2-

диметиламіноетил)амінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 10 мл, 200 мг [4-(5-карбоксі-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, розчиняють у 2,5 мл диметилформаміду, потім додають послідовно 100 мкл N,N-диметилендиетиламіну, 79 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 28 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), після чого перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду, відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 103 мг 4-[5-(2-диметиламіноетил)амінокарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=555 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,21 (с, 6H); 2,45 (т, J=6,5 Гц, 2H); 3,41 (к, J=6,5 Гц, 2H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,43-7,86 (м, 2H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,69 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,82 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,20 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,42 (т уш., J=6,5 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,2 (м уш., 1H).

#### Приклад 234

**Синтез** [4-(4,5,6,7-тетрафтор-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 16,7 мл метанолу, 22,98 мл триетиламіну і 20 г хлорангідриду 9H-флуорен-9-он-4-



карбонової кислоти у 750 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі додають 150 мл води. Органічну фазу декантують, промивають водою, потім насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 18 г метилового ефіру флуорен-9-он-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=238$  (M+).

#### Стадія 2

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 20 г метилового ефіру 9H-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 17,5 г гідроксиламінгідрохлориду і 34,45 г ацетату натрію у 350 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, реакційне середовище обробляють за допомогою 1000 мл етилацетату, промивають водою, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Після обробки діізопропіловим ефіром, таким чином, одержують 22 г 4-(метоксикарбоніл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 6, але виходячи з 22 г 4-(метоксикарбоніл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 5 г нікелю Ренея в 900 мл етанолу і 900 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 6 годин при температурі 60°C при початковому тиску водно один бар. Після відфільтровування каталізатора, концентрування при зниженому тиску і обробки діізопропіловим ефіром одержують 20 г метилового ефіру 9(R,S)-аміно-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини зеленого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 10 г метилового ефіру 9(R,S)-аміно-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 6,44 г 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 8,37 г гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) і 5,9 г 1-гідроксibenзотриазолу (НОВТ), у 150 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують 12,4 г метилового ефіру 9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=383$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,99 (с, 3H); 6,33 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,88 (м уш., 1H); 7,38-7,49 (м, 4H); 7,62 (м, 2H); 7,78 (м, 2H); 8,14 (д,

J=7,5 Гц, 1H); 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,22 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H).

#### Стадія 5:

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, доводять до температури кипіння зі зворотним холодильником суспензію 1 г метилового ефіру 9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 50 мл безводного тетрагідрофурану, потім додають по краплях 7,825 мл 20%-ного розчину діізопропілалюмінійгідриду (DIBAL-H) у толуолі. Після перемішування протягом 15 хвилин при температурі кипіння зі зворотним холодильником, знову додають 2,6 мл попереднього розчину DIBAL-H і витримують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом додаткових 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційне середовище доливають по краплях до 25 мл водного насиченого розчину хлориду амонію, потім екстрагують 3 рази по 25 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують досуха при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (97,5:2,5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 200 мг 9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-метанолу у вигляді твердої речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=355$  (M+).

#### Стадія 6

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, до розчину 500 мг 9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-метанолу, одержаного на попередній стадії, в 40 мл диметилформаміду додають 440 мг 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду (TEMPO) і 278,6 мг хлориду двовалентного заліза і перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі при повільному барботуванні повітря у реакційне середовище. Потім додають додаткові 220 мг TEMPO і 139,8 мг хлориду двовалентного заліза і витримують при перемішуванні протягом 20 годин, до того ж при барботуванні повітря. Після розведення за допомогою 50 мл води значення рН доводять до 2 шляхом додавання 5 М водного розчину соляної кислоти і екстрагують 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують досуха при зниженому тиску. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 380 мг [4-форміл-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=353$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,36 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,89 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,44 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,45-7,53 (м, 2H); 7,56-7,70 (м, 3H); 7,89 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,29 (д уш., J=5,0 Гц, 1H); 8,61 (м, 1H); 9,23 (д, J=8,5 Гц, 1H); 10,6 (с, 1H); 11,85 (м уш., 1H).

## Стадія 7

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, перемішують, протягом 20 годин і при кімнатній температурі, суспензію 100 мг [4-форміл-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 51 мг 1,2-діаміно-3,4,5,6-тетрафторбензолу і 2,35 мг хлориду тривалентного заліза у 6 мл метанолу і 2 мл диметилформаміду. Після видалення розчинника при зниженому тиску, реакційне середовище обробляють сумішшю води і дихлорметану. Органічну фазу промивають водою, потім насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують досуха при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 15 мг [4-(4,5,6,7-тетрафтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку коричневого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z-513 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (м уш., 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,51 (м уш. частково прихований, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,70 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 14,2 (м уш., 1H).

## Приклад 235

Синтез 4-[5-(3-метоксипропіл)амінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 233, але виходячи з 200 мг [4-(5-карбоксі-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, 84 мкл 3-метоксипропіламіну, 79 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 28 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видалають диметилформамід, додають воду, відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 153 мг 4-[5-(3-метоксипропіл)амінокарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=234-236°C.

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=556 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,81 (м, 2H); 3,26 (с, 3H); 3,36 (кв, J=6,5 Гц, 2H); 3,42 (т, J=6,5 Гц, 2H); 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91

(дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,23 (м уш. частково прихований, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,40-7,90 (м прихований, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,83 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,15 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,51 (т уш., J=6,5 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,2 (м уш., 1H).

## Приклад 236

Синтез 4-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 233, але виходячи з 200 мг [4-(5-карбоксі-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, 50 мкл 1-метилпіперазину, 79 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 28 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видалають диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і, нарешті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 129 мг 4-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=567 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,22 (с, 3H); 2,36 (м уш., 4H); 3,56 (м уш., 4H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (м уш., частково прихований, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57-7,83 (м, 5H); 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,15 (м уш., 1H).

## Приклад 237

Синтез [4-(6-диметилсульфамоіл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

У мікрохвильовому апараті (Biotage) нагрівають, протягом 1 години при температурі 220°C, 20 мг [4-форміл-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного на стадії 6 прикладу 234, і 13,4 мг 4-N,N-диметилсульфонамідобензол-1,2-діаміну в 1,5 мл нітробензолу. Після повернення до кімнатної температури, додають 2 мл води і екстрагують 3 рази по 15 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази концентрують досуха при зниженому тиску і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (90:10 за об'ємами).

Одержують, таким чином, 2 мг [4-(6-диметилсульфамойл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бурштинового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=549$  (M+).

Приклад 238

Синтез 4-[5-(піролідин-1-іл)карбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Додержуються методики прикладу 233, але виходячи з 143 мг [4-(5-карбокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 206, 27 мкл піролідину, 56 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 20 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 1,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і знову водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 89,5 мг 4-[5-(піролідин-1-іл)карбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $\geq 260^{\circ}\text{C}$ .

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=538$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР -спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 1,88 (м уш., 4H); 3,52 (т уш., J=6,5 Гц, 4H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,47 (м частково прихований, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,58-7,95 (м, 5H); 7,68 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,1 (м уш., 1H).

Приклади 239 і 240

Розділення енантіомерів метилового ефіру 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти

Дотримуючись методики прикладу 153, виходячи з 200 мг метилового ефіру 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 205, але використовуючи колонку з хіральною фазою типу Pirkle Wheelk 01 SS, елюючи сумішшю 50% н-гептан - 50% етанол - 0,1% ТФОК і детектуючи елюювані продукти шляхом УФ-спектроскопії при довжині хвилі 254 нм, одержують, рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску перші елюювані фракції, 63,4 мг правообертального енантіомера метилового ефіру 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді амо-

рфної твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=+168,8^{\circ}\pm 2,2^{\circ}$  (с=0,5; ДМСО).

Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другі елюювані фракції, одержують 78,9 мг лівообертального енантіомера метилового ефіру 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти, що містить приблизно 1% правообертального енантіомера, у вигляді аморфної твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=-155,75^{\circ}\pm 2,1^{\circ}$  (с=0,5; ДМСО).

Приклад 241

Синтез ((4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9(R,S)-іл]-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

У колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 1 г 4-(5-метоксикарбоніл-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного як на стадії 2 прикладу 205, розчиняють у 15 мл метанолу, потім додають 5,9 мл 1,2 М водного розчину гідроксиду літію і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Доводять досуха при зниженому тиску, додають воду, охолоджують до температури  $10^{\circ}\text{C}$ , потім підкислюють до pH=4-5 за допомогою 1 М розчину соляної кислоти. Сиру тверду речовину відфільтровують, промивають водою, потім висушують. Одержану тверду речовину піддають обробці діізопропіловим ефіром, відфільтровують і промивають. Одержують, таким чином, 919 мг 4-(5-карбокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=340$  (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 234, але виходячи з 380 мг 4-(5-карбокси-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 140 мг N-(2-аміноетил)піролідину, 214 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 75 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 4 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після обробки сирого продукту діізопропіловим ефіром, відфільтровування і промивання, одержують, таким чином, 472 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-):  $m/z=436$  (M+).

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 380 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 225 мг гідроксиламінігідрохлориду і 442 мг ацетату натрію у 6 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі

(40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, відфільтровують і промивають. Одержують, таким чином, 303 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді порошку нечистого білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=451 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 20 мл, в атмосфері аргону, 303 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-он-оксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 1,5 мл етанолу, 1,5 мл води і 1,5 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі. Додають у три порції 175 мг цинку, при перемішуванні протягом приблизно від однієї години до двох годин між кожним додаванням. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 257 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді твердої речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI): m/z-437 (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 257 мг 4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 95 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонної кислоти, 112 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 40 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 196 мг {4-{5-[2-(піролідин-1-іл)етиламінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонної кислоти у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=581 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,69 (м, 4Н); 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2Н); 3,31 (м прихований, 4Н); 3,43 (м, 2Н); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,50-7,89 (м, 4Н); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1Н); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,83 (д уш., J=8,0 Гц, 1Н); 8,19 (м уш., 1Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 8,47 (т уш.,

J=6,0 Гц, 1Н); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,2 (м уш., 1Н).

Приклад 242

Синтез {4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонної кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,86 г 4-фтор-5-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)бензол-1,2-діаміну, що може бути одержаний згідно з J. Het. Chem., 42(1), 67-71 (2005), 2,81 мл триетиламіну і 2,427 г хлорангидриду 9Н-флуорен-9-он-4-карбонної кислоти у 50 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 950 мг [2-аміно-5-фтор-4-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонної кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=444 (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин суспензію 950 мг [2-аміно-5-фтор-4-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонної кислоти, одержаного на попередній стадії, у 15 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 950 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=426 (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 950 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 464 мг гідроксиламінгідрохлориду і 914 мг ацетату натрію у 45 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, відфільтровують, промивають водою, обробляють діізопропіловим ефіром і знову розчиняють у толуолі. Після концентрування досуха при зниженому тиску одержують, таким чином, 950 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку коричневого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=441 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 950 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 135 мг нікелю Ренея у 20 мл етанолу і 20 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 16 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню 1 бар. Після відфільтровування каталізатора, концентрування досуха при зниженому тиску, потім очищення шляхом обробки дізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 700 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=427$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 700 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 162 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), у 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), потім обробки метанолом, одержують, таким чином, 255 мг {4-[5-фтор-6-(4-метилпергідро-1,4-діазепін-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=571$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 1,96 (м, 2H); 2,32 (с, 3H); 2,63 (м, 2H); 2,73 (м, 2H); 3,36 (т уш., J=5,5 Гц, 4H); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,90 (д уш., J=3,5 Гц, 1H); 7,05 (м уш., 1H); 7,20-7,80 (м прихований, 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,49 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57-7,68 (м, 4H); 7,72 (д уш., J=8,0 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,26 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,7 (м уш., 1H).

Приклади 243 і 244

Синтез 2-бром-5-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону і 2,7-дибром-5-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону

Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, обладнаній механічним перемішуванням, перемішують 4,48 мг 9-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді суспензії у 40 мл трифтороцтової кислоти і 12 мл концентрованої сірчаної кислоти. До цієї реакційної суміші темного кольору додають 5,33 г N-бромсукциніміду протягом періоду часу 9 годин. За ступенем конверсії вихідного продукту стежать за допомогою LC/MS і реакцію припиняють, коли вона досягає 75%. Осад, що випав, жовтого кольору відфільтровують при використанні скляного фільтра, промивають 3 рази по 20 мл трифтороцтової кислоти і 6 разів по 50 мл води, після чого висушують у сушильній шафі при температурі 50°C у

високому вакуумі. Одержують 6,6 г порошку жовтого кольору, утвореного сумішшю у співвідношенні 55:45 2-бром-9Н-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти і 2,7-дибром-9Н-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти, використовуюваною такою, яка є, на наступній стадії.

Стадія 2:

У колбі ємністю 10 мл суспендують 150 мг суміші, одержаної на стадії 1, в 2 мл дихлорметану з доданими 50 мкл диметилформаміду. Додають 70 мг оксалілхлориду і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після розведення за допомогою 10 мл дихлорметану, одержаний розчин додають по краплях, протягом 20 хвилин і в атмосфері аргону, до суспензії 61 мг 3,4-діамінопіридину і 102 мг триетиламіну в 2 мл дихлорметану. Осад, що випав, відфільтровують і промивають 3 рази по 20 мл дихлорметану, одержуючи 110 мг суміші у співвідношенні 65:35 (3-амінопіридин-4-іл)аміду 7-бром-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти і (3-амінопіридин-4-іл)аміду 2,7-дибром-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору.

Стадія 3:

Суспензію 80 мг суміші, одержаної на стадії 2, у 2 мл оцтової кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. До реакційного середовища додають 30 мл води, потім доводять до рН=9 шляхом додавання 1н водного розчину гідроксиду натрію. Осад, що випав, жовтого кольору відфільтровують, промивають 3 рази по 20 мл води і висушують у сушильній шафі у вакуумі при температурі 50°C протягом 4 годин. Одержаний порошок жовтого кольору очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом сумішей дихлорметану і метанолу (від 100:0 до 90:10 за об'ємами), одержуючи:

- 29 мг 2-бром-5-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону (приклад 243) у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=376$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  у м.ч.): 7,62 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,69 (д уш., J=5,5 Гц, 1H); 7,72 (дд частково прихований, J=2,0 і 8,5 Гц, 1H); 7,79-7,86 (м, 3H); 7,95 (д уш., J=7,5 Гц, 1H); 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H); 9,05 (с уш., 1H); 13,5 (м дуже уш., 1H).

- і 14 мг 2,7-дибром-5-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону (приклад 244) у вигляді порошку жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=454$  (M+).

Приклад 245

Синтез [4-(6-диметиламіно-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

В одnogорлу колбу ємністю 20 мл вводять послідовно, в атмосфері аргону, 23 мг K<sub>4</sub>K<sub>4</sub>-диметилбензол-1,2,4-триаміну, що може бути одержаний шляхом каталітичного гідрування K<sub>4</sub>№-диметил-2-нітробензол-1,4-діаміну у присутності 10%-ного паладію-на-вугіллі при початковому тиску водню 5 бар при температурі 20°C, 53 мг (4-

форміл-9H-флуорен-9(R,S)-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного як на стадії 6 прикладу 234, і 24 мг хлориду тривалентного заліза і 2 мл диметилформаміду. Після перемішування протягом 3 годин при температурі 20°C, розчин концентрують при зниженому тиску, потім одержаний залишок обробляють за допомогою 4 мл води. Після відфільтровування під вакуумом одержаної нерозчинної частини при використанні пористої пластинки, промивання за допомогою 2 мл етилацетату і висушування на повітрі, одержують, таким чином, 41 мг [4-(6-диметиламіно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку фіолетового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=487 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО, δ у м.ч.): 3,08 (с уш., 6H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,89 (м уш., 1H); 6,95-7,34 (м уш., 3H); 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,63 (д, J=3,0 Гц, 1H); 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,89 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,31 (д, J=5,0H, 1H); 9,34 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,9 (м уш., 1H); 14,8 (м уш., 1H).

Приклад 246

Синтез {4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-(флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,06 г 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діаміну, 2,85 мл триетил-аміну і 2,43 г хлорангідриду 9H-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти у 50 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 4 г [2-аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=412 (M+).

Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин суспензію 4 г [2-аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 64 мл оцтової кислоти. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 2,5 г 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=394 (M+).

Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 2,5 г 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 1,32 г гідроксиламінгідрохло-

риду і 2,6 г ацетату натрію у 130 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,5 г 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку коричневого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=409 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, але виходячи з 1,5 г 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 229 мг нікелю Ренея у 35 мл етанолу і 35 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 48 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню один бар. Після відфільтровування каталізатора, концентрування досуха при зниженому тиску і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,3 г 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=427 (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 416 мг 4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, 162 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), у 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (97,5:2,5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 250 мг {4-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=539 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш таутомерів 50%-50% з: 2,25 (с, 3H); 2,51 (м частково прихований, 4H); 3,15 (м, 4H); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (д, J=3,5 Гц, 1H); 6,93-7,10 (м уш., 1,5H); 7,15-7,70 (м уш. частково прихований, 1,5 H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,49 (т частково прихований, J=7,5 Гц, 1H); 7,57-7,64 (м, 3H); 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,27 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,6 (м уш., 0,5H); 12,65 (м уш., 0,5H).

Приклад 247

[[6-(Метил-4(5XR,S)-імідазолін-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

При кімнатній температурі і в атмосфері аргону, перемішують суміш з 94 мг (4-форміл-9Н-флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного як на стадії 6 прикладу 234, 60 мг гідрохлориду 2-(3,4-діамінофеніл)-4(5)(R,S)-метил-2-імідазоліну, що може бути одержаний відповідно до патенту ФРН 2804835, і 43 мг трихлориду заліза у 3 мл безводного ДМФА. Через 50 годин реакційну суміш випарюють досуха і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (10:90 за об'ємами). Одержують, таким чином, 105 мг [[6-(метил-4(5)(R,S)-імідазолін-2-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, у вигляді піноподібної речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

ТШХ (Si2) Rf=0,3 (метанол-дихлорметан, 20:80 за об'ємами)

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,41 (д, J=6,5 Гц, 3Н); 3,62 (дд, J=8,0 і 11,0 Гц, 1Н); 4,16 (т, J=11,0 Гц, 1Н); 4,50 (м, 1Н); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,90 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,43-7,68 (м прихований, 1Н); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,60-7,66 (м, 2Н); 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,85-7,98 (м уш., 2Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 8,46 (м уш., 1Н); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 10,6 (м уш., 2Н); 11,9 (м уш., 1Н); 13,6 (м уш., 1Н).

#### Приклад 248

##### Синтез

[[4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

##### Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 233, але виходячи з 400 мг [4-(5-карбоксі-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на стадії 1 прикладу 241, 220 мкл N,N-диметил-1,3-діамінопропану, 225 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 79 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), у 4 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 273 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=424 (M+).

##### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 273 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 134 мг гідроксиламіногідрохлориду і 264 мг ацетату натрію у 10 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при

зниженому тиску, залишок виливають у воду, що містить декілька мл 7Н розчину аміаку у метанолі, потім екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і доводять досуха при зниженому тиску. Сирий продукт обробляють діізопропіловим ефіром, відфільтровують і промивають. Одержують, таким чином, 229 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=439 (M+).

##### Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 10 мл, в атмосфері аргону, 229 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 1,2 мл етанолу, 1,2 мл води і 1,2 мл оцтової кислоти. При кімнатній температурі, додають у три порції 136 мг цинку. Між кожним додаванням перемішують протягом приблизно від однієї години до двох годин. Додають целіт і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 150 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку нечистого білого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI): m/z=425 (M+).

##### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи зі 150 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 57 мг 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, 68 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 24 мг 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ), в 2,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (9:1, потім 85:15, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 32 мг 4-{5-[(3-диметиламінопропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}]аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES+/-): m/z=569 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,70 (м, 2Н); 2,16 (с, 6Н); 2,30 (т, J=7,0 Гц, 2Н); 3,32 (м частково прихований, 2Н); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=2,0 і 3,5 Гц, 1Н); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,42-7,88 (м прихований, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,62 (м, 2Н); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,77 (д, J=7,5 Гц,

1Н); 7,81 (м уш., 1Н); 8,05-8,35 (м уш., 1Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 8,55 (м уш., 1Н); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,2 (м уш., 1Н).

#### Приклад 249

Синтез {4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,69 г 4-фтор-5-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діаміну, що може бути одержаний згідно з J. Het. Chem., 42(1), 67-71 (2005), 2,82 мл триетиламіну і 2,43 г хлорангідриду 9Н-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти у 50 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1 г [2-аміно-4-фтор-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=430 (M+).

Також одержують 1 г [2-аміно-5-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=430 (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин суспензію 1 г [2-аміно-5-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти і 1 г [2-аміно-4-фтор-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаних на попередній стадії, у 30 мл оцтової кислоти. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,9 г 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону, у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=412 (M+).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,9 г 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 960 мг гідроксиламіногідрохлориду і 1,89 г ацетату натрію у 95 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 1,95 г 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії.

Мас-спектр (LC/MS): m/z=427 (M+).

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 1,95 г 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, і 285 мг нікелю Ренея у 40 мл етанолу і 40 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 16 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню один бар. Після відфільтрування каталізатора, концентрування досуха при зниженому тиску і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 1,7 г 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, у вигляді порошку помаранчевого кольору, використововуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=413 (M+).

Ця сполука містить близько 50% N-ацетилованого аналога, який не відділяють на цій стадії.

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 689 мг 4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного на попередній стадії, у вигляді 50%-ної суміші з N-ацетилованим аналогом, 162 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 211 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), у 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (97,5:2,5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 175 мг {4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=557 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР -спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 2,26 (с, 3Н); 2,54 (м частково прихований, 4Н); 3,06 (м, 4Н); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (д, J=3,5 Гц, 1Н); 7,10-7,80 (м прихований, 2Н); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,59-7,66 (м, 4Н); 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,26 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,9 (м уш., 1Н); 12,85 (м уш., 1Н).

#### Приклад 250

Синтез N-{4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}ацетаміду

Під час очищення флеш-хроматографією продукту зі стадії 5 прикладу 249 виділяють побічний продукт. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 135 мг N-{4-[5-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}ацетаміду у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=455 (M+).

#### Приклад 251



Синтез  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-іл}\}$ аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 233, але виходячи з 500 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9-ону}$ , одержаного на стадії 1 прикладу 241, 261 мкл 3-диметиламінопропанолу, 280 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), 50 мг N,N-диметиламінопіридину (DMAP), у суміші з 4 мл дихлорметану, 2 мл тетрагідрофурану і 1 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 за об'ємами), потім дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами), одержують, таким чином, 582 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9-ону}$  у вигляді смолоподібної речовини жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=425$  (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 582 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9-ону}$ , одержаного на попередній стадії, 283 мг гідроксиламінгідрохлориду і 561 мг ацетату натрію у 30 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 468 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9-оноксиму}$  (Z,E) у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=440$  (M+).

#### Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 216. У колбі ємністю 20 мл, в атмосфері аргону, 468 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9-оноксиму}$  (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 2,5 мл етанолу, 2,5 мл води і 2,5 мл оцтової кислоти, при кімнатній температурі. Додають у три порції 278 мг цинку. Між кожним додаванням перемішують протягом приблизно від однієї години до двох годин. Додають целіт 545 і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (9:1 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 327 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-аміну}$  у вигляді твердої речовини нечистого білого кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=426$  (M+).

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 327 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-аміну}$ , одержаного на попередній стадії, 124 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 147 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 52 мг 1-гідроксисензотриазолу (HOBt), в 3,5 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 258 мг  $\{4\text{-}\{5\text{-}\{3\text{-диметиламінопропіл}\}\text{карбонілокси}\}\text{-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-іл}\}$ аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=570$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  у м.ч.): 1,90 (м, 2H); 2,17 (с, 6H); 2,39 (т, J=6,5 Гц, 2H); 4,35 (т, J=6,5 Гц, 2H); 6,42 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (м уш., 1H); 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57-7,64 (м, 3H); 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,75 (м уш., 1H); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,28 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 13,3 (м уш., 1H).

#### Приклад 252

Синтез  $\{4\text{-}\{6\text{-нітро-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-іл}\}$ аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

В одnogорлу колбу ємністю 20 мл вводять послідовно, в атмосфері аргону, 23 мг 4-нітробензол-1,2-діаміну, 53 мг (4-форміл-9H-флуорен-9-іл)-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного як на стадії 6 прикладу 234, 24 мг хлориду тривалентного заліза і 2 мл диметилформаміду. Після перемішування протягом 16 годин при температурі 20°C, розчин концентрують при зниженому тиску, потім одержаний залишок обробляють за допомогою 5 мл води. Після відфільтровування під вакуумом одержаної нерозчинної частини при використанні пористої пластинки, промивання 4 рази по 2 мл води і висушування при температурі 40°C при зниженому тиску, одержують 72 мг  $\{4\text{-}\{6\text{-нітро-1H-бензімідазол-2-іл}\}\text{-9H-флуорен-9(R,S)-іл}\}$ аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку фіолетового кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=486$  (M+).

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO,  $\delta$  у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш ротамерів у співвідношенні 70%-30% з: 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (с уш., 1H); 7,00-8,00 (м уш. прихований, 1H); 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,56 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,58 (д уш., J=8,5 Гц, 1H); 7,63 (м, 2H); 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,22 (м уш., 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,45 (м уш., 0,3H); 8,68 (м уш., 0,7H);

9,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,86 (м уш., 1H); 13,7 (м уш., 1H).

#### Приклад 253

Синтез [4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 5 г 1,2-діаміно-4-метилбензолу, 12 мл триетиламіну і 10 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти у 300 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Одержують, таким чином, 11,5 г (2-аміно-4-метилфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=328 (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, нагрівають при температурі 110°C протягом 6 годин розчин 11,5 г (2-аміно-4-метилфеніл)аміду 9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 300 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Одержану сиру тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (99:1 за об'ємами). Одержують, таким чином, 5,3 г 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=310 (M+).

#### Стадія 3

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1 г 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 672 мг гідроксиламінгідрохлориду і 1,3 г ацетату натрію у 45 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок послідовно обробляють водою, відфільтровують і промивають діізопропіловим ефіром. Одержують, таким чином, 1 г (95%) 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі твердої речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=325 (M+).

#### Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 6. В автоклаві ємністю 100 мл, 1 г 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 40 мл етанолу і 40 мл тетрагідрофурану, додають на шпатель активований нікель Ренея,

потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають при температурі 60°C протягом 3 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 142 мл. Після відфільтровування каталізатора на целіті, фільтрат концентрують при зниженому тиску, потім обробляють петролейним ефіром і відфільтровують. Одержують, таким чином, 720 мг 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді твердої речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=311 (M+).

#### Стадія 5:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 370 мг 4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 162 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 210 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 148 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), у 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повністю видаляють диметилформамід, додають воду і відфільтровують під вакуумом осад, що випав, який потім промивають водою, потім 10%-ним водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію у, на решті, водою. Одержану сиру тверду речовину висушують, потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами). Одержують, таким чином, 290 мг [4-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=455 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР -спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% ротамерів з: 2,47-2,51 (с уш., 3 H); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1H); 7,10 (м, 1H); 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,30-7,37 (м, 2H); 7,43-7,67 (м, 7H); 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,26 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,7 (м уш., 0,5H); 12,8 (м уш., 0,5H).

#### Приклад 254

Синтез 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9-ону

#### Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, обладнаній механічним перемішуванням, перемішують 4,48 г 9H-флуорен-9-он-4-карбонової кислоти у вигляді суспензії у 40 мл трифтороцтової кислоти і 12 мл концентрованої сірчаної кислоти. До цієї реакційної суміші темного кольору додають 5,33 г N-бромсукциніміду протягом періоду часу 9 годин. Осад, що випав, жовтого кольору відфільтровують при використанні скляного фільтра, промивають 3 рази по 20 мл трифтороцтової кислоти і 6 разів по 50 мл води, після чого висушують у сушильній шафі при температурі 50°C у високому вакуумі. Одержують 6,6 г порошку жовтого кольору, утвореного сумішшю у співвідношенні 55:45 2-бром-9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти і 2,7-дибром-9-оксо-9H-флуорен-4-карбонової кислоти,

використовуваною такою, яка є, на наступній стадії.

#### Стадія 2:

У колбі ємністю 250 мл перемішують 3,80 г суміші, одержаної на стадії 1, у 100 мл дихлорметану з доданим 1 мл диметилформаміду. Додають 1,93 г оксалілхлориду і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Одержаний розчин жовтого кольору додають по краплях, протягом 20 хвилин і в атмосфері аргону, до розчину 1,78 г ортофенілендіаміну і 3,12 г триетиламіну у 100 мл дихлорметану. Осад, що випав, відфільтровують і промивають 2 рази по 50 мл дихлорметану і 50 мл води, одержуючи, після висушування при температурі 50°C у вакуумній сушильній шафі, 4,90 г суміші у співвідношенні 60:40 2-амінобензоїламід у 7-бром-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти і 2-амінобензоїламід у 2,7-дибром-9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 3:

Суспензію 4,30 г суміші, одержаної на стадії 2, у 200 мл оцтової кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години 30 хвилин. Випарювання оцтової кислоти при зниженому тиску приводить до пастоподібної речовини жовтого кольору, що обробляють за допомогою 250 мл води. Значення рН відстояної рідини доводять до 9 шляхом додавання 5н водного розчину гідроксиду натрію. Одержаний осад жовтого кольору відфільтровують на скляному фільтрі, промивають водою і висушують у вакуумній сушильній шафі при температурі 50°C. Після перекристалізації зі 100 мл диметилформаміду, виділяючи продукт шляхом відфільтровування при температурі 80°C, одержують, таким чином, 1,57 г 5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9Н-флуорен-9-ону, у вигляді кристалів жовтого кольору, характеристики яких наступні:

Мас-спектр (EI): m/z=375 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 7,30 (м, 2Н); 7,61 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,69 (м, 2Н); 7,73 (дд, J=2,0 і 8,0 Гц, 1Н); 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 7,81 (д уш., J=7,5 Гц, 1Н); 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1Н); 7,92 (д уш., J=7,5 Гц, 1Н); 13,0 (м уш., 1Н).

#### Приклад 255

##### Синтез

{4-[5-[(3-гідроксипропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

У колбі ємністю 30 мл, в атмосфері аргону, 300 мг [4-(5-метоксикарбоніл-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 205, розчиняють у 5 мл 3-амінопропанолу, потім нагрівають при температурі 170°C протягом 2 годин 30 хвилин. Реакційне середовище виливають у воду, що містить декілька мл 7н розчину аміаку у метанолі, екстрагують етилацетатом, органічну фазу потім промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і доводять досуха при зниженому тиску. Одержану сирю тверду речовину очищують флеш-хроматографією на силікагелі (40-63

мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 38 мг {4-[5-[(3-гідроксипропіл)амінокарбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=542 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,73 (м, 2Н); 3,38 (кв, J=6,5 Гц, 2Н); 3,50 (м, 2Н); 4,49 (т, J=5,5 Гц, 1Н); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1Н); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,49-7,71 (м прихований, 1Н); 7,53 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,62 (м, 3Н); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,82 (м уш., 1Н); 8,00-8,39 (м уш., 1Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 8,48 (т уш., J=6,5 Гц, 1Н); 9,29 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 13,15 (м уш., 1Н).

#### Приклад 256

Синтез {4-[5-амінометил-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

В автоклаві ємністю 67 мл, 425 мг [4-(5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 216, розчиняють у суміші з 15 мл етанолу і 15 мл тетрагідрофурану, додають на шпателі активований нікель Ренея, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і автоклав нагрівають протягом 10 годин при температурі 60°C. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 69 мл. Після відфільтровування каталізатора на целіті, фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержану сирю тверду речовину очищують флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Після обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 220 мг {4-[5-амінометил-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=>260°C.

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=470 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,93 (с уш., 2Н); 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 6,91 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1Н); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,31 (м прихований, 1Н); 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,42-7,57 (м прихований, 1Н); 7,47 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1Н); 7,58-7,78 (м, 4Н); 7,70-7,81 (м, 2Н); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1Н); 9,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 11,85 (м уш., 1Н); 12,85 (м уш., 1Н).

#### Приклади 257 і 258

Розділення енантіомерів {4-[5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Дотримуючись методики прикладу 153, виходячи з 422 мг {4-[5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 216, але використовуючи колонку з хіральною фазою типу Chiralcel OJ, 20 мкм, довжиною

25 см і діаметром 5 см, елюючи за допомогою надкритичної рухомої фази, утвореної діоксидом вуглецю, етанолом і трифтороцтовою кислотою (75:25:0,1), з витратою 150 мл/хв. і під тиском 124 бар, і детектуючи елюйовані продукти шляхом УФ-спектроскопії при довжині хвилі 254 нм, одержують, рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску перші елюйовані фракції, 205 мг правообертального енантіомера {4-[5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

$$\alpha_{20}^D = +157^{\circ} \pm 2,3^{\circ} (c=0,468; \text{DMCO}).$$

Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другі елюйовані фракції, одержують 206 мг лівообертального енантіомера {4-[5-ціано-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл}аміду 1Н-піроло-[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, що містить приблизно 1,2% правообертального енантіомера, у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

$$\alpha_{20}^D = -156,7^{\circ} \pm 2,2^{\circ} (c=0,56; \text{DMCO}).$$

Приклад 259

Синтез [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

У тригорлу колбу ємністю 1 л вводять, при перемішуванні, 11,8 г 4-хлор-7Н-піроло[2,3-е]піримідину і 137 мл толуолу, потім 16,11 г 4-метилбензол-сульфонілхлориду, 5,2 г тетра-н-бутиламонійгідросульфату, потім доливають по краплях 275 мл водного розчину, що містить 30,7 г гідроксиду натрію. Після витримання протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, додають 200 мл етилацетату і 200 мл води. Органічну фазу декантують, сушать над сульфатом магнію, концентрують при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном, одержують 22,6 г 4-хлор-7-(4-метилбензолсульфоніл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідину у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=307 (M+).

Стадія 2:

В автоклав вводять послідовно 1 г 4-хлор-7-(4-метилбензолсульфоніл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідину, одержаного на попередній стадії, 0,18 г 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцену, 0,073 г ацетату паладію(II), 0,53 г ацетату натрію і 20 мл етанолу. Перемішують протягом 24 годин при температурі 100°C при тиску монооксиду вуглецю 20 бар. Після випарювання розчинника і флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і дихлорметану (95:5 за об'ємами), одержують 0,78 г етилового ефіру 7-(4-метилбензолсульфоніл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти, у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=345 (M+).

Стадія 3

0,16 г Етилового ефіру 7-(4-метилбензолсульфоніл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній

стадії, розчиняють у 10 мл тетрагідрофурану; потім, при температурі 20°C і протягом 20 хвилин, доливають 1,38 мл 1 М розчину тетра-н-бутиламонійфториду у тетрагідрофурани. Після витримання протягом 2 годин при температурі 20°C, реакційне середовище обробляють за допомогою 10 мл води і 20 мл етилацетату. Після декантації органічної фази, промивання водою, висушування над сульфатом магнію і концентрування досуха при зниженому тиску, одержують 70 мг етилового ефіру 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти у вигляді білуватої твердої речовини, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=191 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (400 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 1,40 (т, J=7,5 Гц, 3H); 4,44 (кв, J=7,5 Гц, 2H); 6,89 (д, J=3,5 Гц, 1H); 7,80 (д, J=3,5 Гц, 1H); 8,90 (с, 1H); 12,5 (м уш., 1H).

Стадія 4:

У тригорлій колбі ємністю 100 мл, 100 мг 4-(1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іламіну, одержаного як у прикладі 6, і 64 мг етилового ефіру 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 10 мл тетрагідрофурану; потім доливають по краплях 6 мл 2,0 М розчину триметилалюмінію у толуолі і перемішують при температурі 20°C протягом 5 годин. Реакційне середовище обробляють за допомогою 50 мл води і 50 мл етилацетату. Після декантації органічної фази, промивання водою, висушування над сульфатом магнію і концентрування при температурі 30°C при зниженому тиску, одержують 133 мг затишку, який суспендують у 5 мл етилацетату. Осад відфільтровують під вакуумом, промивають 2 рази по 2 мл етилацетату і висушують; одержують, таким чином, 93 мг [4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-карбонової кислоти у вигляді сіруватого порошку, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=260°C.

Мас-спектр (E/I): m/z=443 (M+).

<sup>1</sup>Н-ЯМР-спектр (300 МГц, DMCO, δ δ у м.ч.): 6,27 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,51 (м прихований, 1H); 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (м прихований, 1H); 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,78 (д, J=3,5 Гц, 1H); 8,40 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,83 (с, 1H); 9,04 (с, 1H); 9,51 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,4 (м уш., 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Приклад 260

Синтез метилового ефіру 2-{9-[(Z,E)-гідроксііміно-1-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-6-карбонової кислоти

Стадія 1:

У колбі ємністю 500 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин суспензію 3 г моногідрату 4-аміно-5-нітропіридин-2-карбонової кислоти у 300 мл метанолу у присутності 6 мл концентрованої, 98%-ної, сірчанної кислоти. Після охолодження доводять досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють за допомогою 200 мл води, охолоджують на бані з

льодом, нейтралізують до pH=8 за допомогою водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровують і промивають діізопропіловим ефіром. Одержують, таким чином, 2,5 г метилового ефіру 4-аміно-5-нітропіридин-2-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=197 (M+).

Стадія 2:

В автоклаві, 2,5 г метилового ефіру 4-аміно-5-нітропіридин-2-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 300 мл етанолу і перемішують у присутності 179 мг 10%-ного паладію-на-вугіллі протягом 6 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню один бар. Після відфільтровування каталізатора, концентрування фільтрату при зниженому тиску і обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 2,1 г метилового ефіру 4,5-діамінопіридин-2-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=167 (M+).

Стадія 3:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, але виходячи з 2,1 г метилового ефіру 4,5-діамінопіридин-2-карбонової кислоти, 3,55 мл триетиламіну і 3,05 г хлорангідриду флуорен-9-он-4-карбонової кислоти у 50 мл дихлорметану, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 2,5 г метилового ефіру 5-аміно-4-[(9-оксо-9H-флуорен-4-іл)карбоксамідо]-піридин-2-карбонової кислоти, у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=373 (M+).

Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 годин суспензію 2,5 г метилового ефіру 5-аміно-4-[(9-оксо-9H-флуорен-4-іл)карбоксамідо]піридин-2-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, у 44 мл оцтової кислоти. Після охолодження, доводять досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють водою, нейтралізують до pH=8 шляхом додавання водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, обробляють діізопропіловим ефіром. Сирий продукт перекристалізують з суміші дихлорметану і метанолу (7:3 за об'ємами). Одержують 1,5 г метилового ефіру 2-(9-оксо-9H-флуорен-4-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-6-карбонової кислоти, у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=355 (M+).

Стадія 5

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1,35 г метилового ефіру 2-(9-оксо-9H-флуорен-4-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-6-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 792 мг гідроксиламінідхлориду і 1,55 г ацетату натрію у 80 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 950 мг (95%) метилового ефіру 2-{9-[Z,E]-гідроксиіміно}-9H-флуорен-4-іл}-1H-імідазо[4,5-с]піридин-6-карбонової кислоти, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=370 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): у випадку цієї сполуки спостерігають суміш 50%-50% ізомерів Z і E c: 3,92 (с, 3H); 7,24 (м, 1H); 7,31-7,36 (м, 1H); 7,40 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,49 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,54 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,60 (т, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,72 (д, J=7,5 Гц, 0,5 H); 7,76 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,78 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 7,96 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 8,36 (с уш., 1H); 8,44 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 8,64 (д, J=7,5 Гц, 0,5H); 9,11 (с уш., 1H); 12,78 (с, 0,5H); 12,82 (с, 0,5H); 13,8 (м уш., 1H).

Приклад 261

[4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

В автоклав для гідрування вводять послідовно 3 мг 10%-ного паладію-на-вугіллі, 20 мг [4-(6-нітро-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[4,5-с]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного як у прикладі 252, 10 мл етилового спирту. Перемішують протягом 18 годин при температурі 15°C і при початковому тиску водню 1 бар. Після відфільтровування каталізатора, потім концентрування досуха при зниженому тиску, одержують, після висушування у сушильній шафі при температурі 40°C, 15 мг [4-(6-аміно-1H-бензімідазол-2-іл)-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I): m/z=456 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO, δ у м.ч.): 6,27 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т уш., J=7,5 Гц, 1H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,51 (м прихований, 1H); 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (м прихований, 1H); 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,78 (д, J=3,5 Гц, 1H); 8,40 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,83 (с, 1H); 9,04 (с, 1H); 9,51 (д, J=8,5 Гц, 1H); 12,4 (м уш., 1H); 13,4 (м уш., 1H).

Приклад 262

Синтез [5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 1 г 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9-ону, одержаного як у прикладі 254, 285 мг гідроксиламінідхлориду і 560 мг ацетату на-

трію, при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 14 годин у 30 мл етанолу. Порошок жовтого кольору, одержаний після випарювання розчинника при зниженому тиску, обробляють за допомогою 80 мл води, відфільтровують, промивають 2 рази по 50 мл води і висушують при температурі 50°C у вакуумній сушильній шафі; одержують, таким чином, 530 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9-оноксиму, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку нечистого білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 2:

500 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9-оноксиму (Z,E) суспендують у суміші з 3,5 мл води, 7 мл етанолу і 3,5 мл оцтової кислоти. Додають 335 мг цинкового порошку і перемішують при кімнатній температурі протягом 19 годин. Нерозчинні залишки відфільтровують на скляному фільтрі і промивають етанолом. Випарювання розчинника при зниженому тиску приводить до одержання безбарвної піни, яку знову суспендують у 100 мл води. Значення pH відстояної рідини потім доводять до 9 шляхом додавання 1N водного розчину гідроксиду натрію і осад, що залишається, відфільтровують, промивають 3 рази по 50 мл води і 2 рази по 100 мл діізопропілового ефіру. Після висушування при температурі 50°C у вакуумній сушильній шафі, одержують, таким чином, 1,08 г 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, у вигляді порошку білого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 500 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 237 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 280 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 203 мг 1-гідроксибензо-триазолу (HOBT), у 10 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 1 години 30 хвилин. Після очищення флеш-хроматографією на колонці з діоксидом кремнію, елюючи градієнтом суміші дихлорметану і метанолу (від 100:0 до 90:10 за об'ємами), одержують, таким чином, 169 мг [5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку нечистого білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ESI):  $m/z=520$  (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1H); 7,29 (м уш., 2H); 7,48 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,49 (м прихований, 1H); 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,60 (м уш., 1H); 7,63 (т, J=3,5 Гц, 1H); 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,72-7,80 (м, 4H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,34 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,9 (м уш., 1H); 12,95 (м уш., 1H).

#### Приклади 263 і 264

Розділення енантіомерів (4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]9H-флуорен-9(R,S)-іл)аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Дотримуючись методики прикладу 153, виходячи з 2,65 г {4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-

4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 188, але використовуючи колонку з хіральною фазою типу Chiralcel OJ, 20 мкм, довжиною 35 см і діаметром 5 см, елюючи за допомогою надкритичної рухомої фази, утвореної діоксидом вуглецю і метанолом (70:30), з витратою 250 мл/хв. і під тиском 120 бар, здійснюючи 16 послідовних інжекцій і детектуючи елюовані продукти шляхом УФ-спектроскопії при довжині хвилі 254 нм, одержують, рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску перші елюювані фракції, 1,15 г правообертального енантіомера {4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]9H-флуорен-9(R,S)-бі]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=+146,2^{\circ}\pm 1,9^{\circ}$  (c=0,51; метанол).

Рекуперуючи і концентруючи при зниженому тиску другі елюювані фракції, одержують 1,01 г лівообертального енантіомера {4-[5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл]9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

$\alpha_{20}^D=-159,3^{\circ}\pm 2,1^{\circ}$  (c=0,48; метанол).

#### Приклад 265

Синтез метилового ефіру 2-(9(R,S)-[1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно-1-9H-флуорен-4-іл]-1H-імідазо[2,3-b]піридин-6-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики прикладу 6, виходячи з 800 мг метилового ефіру 2-(9-[(Z,E)-гідроксіміно]-9H-флуорен-4-іл)-1H-імідазо-[4,5-c]піридин-6-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 260, і 135 мг нікелю Ренея, у 21 мл етанолу і 21 мл тетрагідрофурану, витримуючи протягом 8 годин при температурі 60°C при початковому тиску водню 1 бар. Після відфільтровування каталізатора, концентрування фільтрату при зниженому тиску і очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 700 мг метилового ефіру 2-(9(R,S)-аміно-9H-флуорен-4-іл)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-6-карбонової кислоти у вигляді порошку помаранчевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=356$  (M+).

#### Стадія 2:

Додержуються методики прикладу 14, але виходячи з 700 мг метилового ефіру 2-(9(R,S)-аміно-9H-флуорен-4-іл)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-6-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, 319 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 414 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 292 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), у 14 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5 за об'ємами), і обробки діізопропіловим ефіром, одержують 650 мг твердої речовини бежевого кольору, що містить суміш складного метилового ефіру і складного етилового ефіру очікуваного

продукту. Після додаткової хроматографії на колонці Kromasil C8, 20 мкм, довжиною 35 см і діаметром 8 см, елюючи сумішшю буферного розчину ацетату амонію (pH=4,9) і ацетонітрилу (65:35), з витратою 70 мл/хв., і детектуючи елюований продукт шляхом УФ-спектроскопії при довжині хвилі 254 нм, одержують 87 мг метилового ефіру 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-імідазо[2,3-b]піридин-6-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-): m/z=500 (M+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,88 (с, 3H); 6,39 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (с, 1H); 7,23 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,36-7,51 (м, 2H); 7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,62 (с, 1H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,01 (м уш., 1H); 8,28 (с, 1H); 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,94 (с, 1H); 9,26 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,9 (м уш., 1H).

Приклад 266

Синтез [5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-ціано-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Суспензію 250 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-бром-9H-флуорен-9-ону, одержаного на стадії 3 прикладу 254, і 179 мг ціаніду міді у 15 мл N-метилпіролідінону перемішують у запаяній трубці при температурі 220°C під впливом мікрохвильового випромінювання протягом 50 хвилин. Реакційну суміш виливають на 250 мл льоду. Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, осад, що випав, зеленого кольору відфільтровують, промивають 3 рази по 50 мл води, потім висушують при температурі 50°C у сушильній шафі у вакуумі. Таким чином одержаний порошок зеленого кольору обробляють за допомогою 50 мл диметилформаміду і суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Нерозчинні залишки відфільтровують у гарячому стані і промивають за допомогою 50 мл киплячого диметилформаміду. Випарювання фільтрату приводить до одержання 210 мг порошку помаранчевого кольору, який обробляють за допомогою 50 мл суміші дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Осад, що залишився, відфільтровують, промивають 2 рази по 25 мл дихлорметану і діізопропілового ефіру. Одержують, таким чином, 140 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-9-оксо-9H-флуорен-2-карбонітрилу у вигляді порошку жовтого кольору, що використовують без іншого очищення.

Стадія 2:

Перемішують 136 мг 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-9-оксо-9H-флуорен-2-карбонітрилу, одержаного на попередній стадії, у вигляді суспензії у 3 мл N-метилпіролідінону, і додають 88 мг гідроксиламіногідрохлориду і 173 мг ацетату натрію. Суміш нагрівають при температурі 60°C протягом 1 години 30 хвилин. Одержаний розчин світло-жовтого кольору виливають у 100 мл суміші води з льодом. Осад, що випав, жовтого кольору відфільтровують, про-

мивають водою, потім висушують при температурі 50°C у сушильній шафі у вакуумі протягом 18 годин. Одержують, таким чином, 83 мг порошку жовтого кольору, аналіз якого шляхом LC/MS показує присутність приблизно 30% 5-(1H-бензімідазол-2-іл)-9(Z,E)-оксіміно-9H-флуорен-2-карбонітрилу і який використовують без очищення на наступній стадії.

Стадія 3:

Суміш, одержану на попередній стадії, розчиняють у суміші з 2 мл етанолу, 1 мл води і 1 мл оцтової кислоти. Додають 58 мг цинкового порошку і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Надлишок цинку відфільтровують при використанні целіту і промивають етанолом. Випарювання фільтрату при зниженому тиску приводить до одержання порошку білого кольору, який обробляють за допомогою 50 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 50 мл суміші дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Нерозчинну частину відфільтровують і водну фазу фільтрату екстрагують 3 рази по 50 мл суміші дихлорметану і метанолу (90:10 за об'ємами). Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і випарюють досуха при зниженому тиску. Одержують, таким чином, 33 мг порошку білого кольору, що використовують таким, який є, на наступній стадії.

Стадія 4:

Порошок, одержаний на попередній стадії, розчиняють у 3 мл диметилформаміду, потім додають послідовно 16 мг 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 13 мг гідрату гідроксибензотриазолу (HOBt) і 19 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (EDCI). Реакційну суміш перемішують протягом 17 годин при кімнатній температурі. Випарювання розчинника при зниженому тиску приводить до одержання масла жовтого кольору, яке очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом сумішей дихлорметану і метанолу (від 100:0 до 90:10 за об'ємами). Одержують, таким чином, 19 мг [5-(1H-бензімідазол-2-іл)-2-ціано-9H-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку світло-бежевого кольору, характеристика якого наступна:

Мас-спектр (ESI+): m/z=467 (M+).

Приклад 267

Синтез (3-діетил амінопропіл)аміду 2-{9(R,S)-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл)аміно]-9H-флуорен-4-іл}-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти

Стадія 1:

500 мг 4-(5-карбокси-1H-бензімідазол-2-іл)флуорен-9-ону, одержаного відповідно до стадії 1 прикладу 241, розчиняють у 10 мл диметилформаміду. Додають послідовно 191 мг 3-диметиламінопропіламіну, 225 мг гідрату гідроксибензотриазолу (HOBt) і 281 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (EDCI). Одержаний розчин перемішують протягом 17 годин при кімнатній температурі. Пастоподібну речовину жовтого кольору, одержану після випарювання розчинника при зниженому тиску, обробляють за допомогою суміші з 50 мл води і 50

мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію і екстрагують 4 рази по 100 мл розчину, утвореного 90 мл дихлорметану і 10 мл 7н розчину аміаку у метанолі. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію. Масло жовтого кольору, одержане після випарювання розчинника при зниженому тиску, очищають флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом суміші дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (від 100:0 до 90:10 за об'ємами). Одержують 457 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 2:

340 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-(9-оксо-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 20 мл етанолу. До одержаного розчину жовтого кольору додають 308 мг ацетату натрію і 156 мг гідроксиламіногідрохлориду. Суспензію перемішують протягом 17 годин при кімнатній температурі. Етанол випарюють при зниженому тиску і одержаний порошок білого кольору обробляють за допомогою 100 мл води, потім екстрагують 3 рази по 100 мл розчину, що складається з 90 мл дихлорметану і 10 мл 7н розчину аміаку у метанолі. Об'єднані органічні фази потім сушать над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника при зниженому тиску, одержують 346 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-{Z,E}-[гідроксііміно]-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти, у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку нечистого білого кольору.

#### Стадія 3:

333 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-{9-(Z,E)-[гідроксііміно]-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у суміші з 2 мл води, 4 мл етанолу і 1,9 мл оцтової кислоти. До одержаного безбарвного розчину додають 186 мг цинкового порошку. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Масло рожевого кольору, одержане після випарювання розчинника при зниженому тиску, розчиняють у 90 мл дихлорметану і 10 мл 7н розчину аміаку у метанолі. Цей розчин промивають за допомогою 100 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Водну фазу відділяють і знову екстрагують два рази по 100 мл розчину, що складається з 90 мл дихлорметану і 10 мл 7н розчину аміаку у метанолі. Органічні фази об'єднують і сушать над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника при зниженому тиску одержують 330 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-(9(R,S)-аміно-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку злегка синюватого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії.

#### Стадія 4:

330 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-(9(R,S)-аміно-9Н-флуорен-4-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 6 мл диметилформаміду. До-

дають 118 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 56 мг гідрату гідроксибензотриазолу (HOBT) і 139 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI). Одержаний розчин жовтого кольору перемішують протягом 1 години 30 хвилин при кімнатній температурі. Смолоподібну речовину жовтого кольору, одержану після випарювання розчинника при зниженому тиску, обробляють за допомогою суміші зі 100 мл водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, 90 мл дихлорметану і 10 мл 7н розчину аміаку у метанолі. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, потім дихлорметаном і метанолом, одержуючи, після висушування протягом 16 годин при температурі 50°C у сушильній шафі у вакуумі, 112 мг (3-діетиламінопропіл)аміду 2-{9(R,S)-[1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоніл]аміно}-9Н-флуорен-4-іл]-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (ESI+): m/z=598 (MH+).

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ у м.ч.): 3,93 (с, 3H); 6,40 (д, J=8,5 Гц, 1H); 6,91 (дд, J=1,5 і 3,5 Гц, 1H); 7,23 (м прихований, 1H); 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,46 (д, J=5,0 Гц, 1H); 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H); 7,57 (м уш., 1H); 7,62 (м, 4H); 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H); 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H); 9,27 (д, J=8,5 Гц, 1H); 11,85 (м уш., 1H); 12,9 (м уш., 1H).

#### Приклад 268

Синтез [4-(6-фтор-5-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

#### Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 1, виходячи з 1 г 4-фтор-5-метокси-2-нітрофеніламіну, що може бути одержаний згідно з Chem. Pharm. Bull., 37(6), 1517-1523 (1989), у 20 мл дихлорметану і 10 мл тетрагідрофурану, 1,5 мл триетиламіну і 1,3 г хлорангідриду флуорен-4-он-9-карбонової кислоти, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі, потім при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин і, нарешті, протягом 72 годин при кімнатній температурі. Після очищення шляхом обробки дізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 700 мг (4-фтор-5-метокси-2-нітрофеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS): m/z=392 (M+).

#### Стадія 2:

У колбі ємністю 100 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 90°C протягом 4 годин, розчин 700 мг (4-фтор-5-метокси-2-нітрофеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, і 300 мг заліза у суміші з 45 мл етанолу, 5 мл води і 70 мкл 37%-ного водного розчину соляної кислоти. Після охолодження, значення pH доводять до 9 шляхом додавання водного насиченого розчину карбонату натрію, відфільтровують нерозчинну частину, яку промивають водним насиченим розчином гідрока-



рбонату натрію, потім водою, доводять досуха при зниженому тиску. Водні фази екстрагують два рази етилацетатом. Органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом магнію і доводять досуха при зниженому тиску. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують 200 мг (2-аміно-4-фтор-5-метоксифеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти у вигляді порошку жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (E/I):  $m/z=362$  (M+).

Стадія 3:

Додержуються методики прикладу 68. У колбі ємністю 25 мл, в атмосфері аргону, нагрівають, при температурі 140°C протягом 1 години, розчин 200 мг (2-аміно-4-фтор-5-метоксифеніл)аміду 9-оксо-9Н-флуорен-4-карбонової кислоти, одержаного на попередній стадії, в 9 мл оцтової кислоти. Після охолодження доводять досуха при зниженому тиску. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром, одержують 170 мг 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI):  $m/z=344$  (M+).

Стадія 4

Додержуються методики прикладу 5, виходячи зі 170 мг 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 103 мг гідроксиламінгідрохлориду і 203 мг ацетату натрію у 3 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом, доводять досуха. Одержують, таким чином, 141 мг 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI):  $m/z=359$  (M+).

Стадія 5:

Додержуються методики стадії 4 прикладу 216. У колбі ємністю 30 мл, в атмосфері аргону, 140 мг еквімолекулярної суміші 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаної на попередній стадії, розчиняють у суміші з 0,7 мл етанолу, 0,7 мл води і 0,7 мл оцтової кислоти. При кімнатній температурі, додають у три порції 100 мг цинку, причому між кожним додаванням перемішують протягом приблизно від однієї години до двох годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (95:5 за об'ємами), одержують, таким чином, 127 мг 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді смолоподібної речовини бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=345$  (M+).

Стадія 6:

Додержуються методики прикладу 14. У колбі ємністю 10 мл, 127 мг 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 60 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 70 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 25 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) розчиняють у 2 мл диметилформаміду, витримують при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (98:2, потім 95:5, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 95,5 мг [4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку бежевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)=200-210°C (смор.).

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=489$  (M+).

Приклад 269

Синтез [4-(6-фтор-5-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

Стадія 1:

Додержуються методики стадії 1 прикладу 230. У колбі ємністю 50 мл, в атмосфері аргону, 1,07 г 4-(5-фтор-6-метокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на стадії 3 прикладу 268, розчиняють у 20 мл дихлорметану, охолоджують до температури 0°C і додають 7,8 мл 1 М розчину триброміду бору у дихлорметані. Після перемішування протягом 20 годин, реакційне середовище виливають у воду, нерозчинну частину відфільтровують під вакуумом, промивають водою, потім висушують. Після очищення шляхом обробки діізопропіловим ефіром одержують, таким чином, 914 мг 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону у вигляді порошку каштанового кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS/ES/+/-):  $m/z=330$  (M+).

Стадія 2

Додержуються методики прикладу 5, але виходячи з 914 мг 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-ону, одержаного на попередній стадії, 580 мг гідроксиламінгідрохлориду і 1,1 г ацетату натрію у 17 мл етанолу, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок обробляють послідовно водою, потім толуолом і доводять досуха. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 667 мг 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), у вигляді суміші у співвідношенні 50:50 ізомерів Z і E, у формі порошку бежевого кольору, використовуюваного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (EI/CI):  $m/z=345$  (M+).

## Стадія 3:

Додержуються методики стадії 4 прикладу 216. У колбі ємністю 30 мл, в атмосфері аргону, 667 мг еквімолекулярної суміші 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9-оноксиму (Z,E), одержаної на попередній стадії, розчиняють у суміші з 3,5 мл етанолу, 3,5 мл води і 3,5 мл оцтової кислоти; при кімнатній температурі додають у три порції 500 мг цинку. Між кожним додаванням перемішують протягом приблизно від однієї години до двох годин. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (9:1, потім 85:15 за об'ємами), одержують, таким чином, 456 мг 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну у вигляді порошку бежевого кольору, використаного таким, який є, на наступній стадії, характеристики якого наступні:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=331$  (M+).

## Стадія 4:

Додержуються методики прикладу 14 але виходячи з 450 мг 4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-аміну, одержаного на попередній стадії, 220 мг 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, 260 мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) і 92 мг 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), у 7 мл диметилформаміду, при перемішуванні протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (40-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7Н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами), потім обробки діізопропіловим ефіром, одержують, таким чином, 492 мг [4-(5-фтор-6-гідрокси-1Н-бензімідазол-2-іл)-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді порошку білого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер)  $\geq 260^{\circ}\text{C}$ .

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=475$  (M+).

## Приклад 270

Синтез {4-[5-фтор-6-(3-метоксипропокси)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

## Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, 1 г 3-метокси-1-пропанолу у 20 мл тетрагідрофурану охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$  за допомогою бані з льодом, потім порціями додають 450 мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної дисперсії у вазеліновому маслі. Після перемішування протягом 15 хвилин при температурі  $0^{\circ}\text{C}$ , додають, протягом 5 хвилин, розчин 1,5 г 4,5-дифтор-2-нітроаніліну у 20 мл тетрагідрофурану, потім нагрівають при температурі близько  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години 30 хвилин. Реакційну суміш виливають у 200 мл води, екстрагують три рази по 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і доводять досуха при зниженому тиску. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (15-20 мкм), елюючи сумішшю циклогексану і етилацетату (80:20 за об'ємами), одержують, таким чином, 1 г 4-фтор-5-

(3-метоксипропокси)-2-нітрофеніламіну у вигляді твердої речовини червоного кольору, використаного таким, який є, на наступній стадії, і характеристика якого наступна:

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=244$  (M+).

## Стадія 2:

В автоклаві ємністю 25 мл, 330 мг 4-фтор-5-(3-метоксипропокси)-2-нітрофеніламіну, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 20 мл етанолу, додають 40 мг 10%-ного паладію-на-вугіллі, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і витримують при температурі  $20^{\circ}\text{C}$  протягом 16 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 91 мл. Після відфільтровування каталізатора, потім концентрування досуха при зниженому тиску, одержують 290 мг 4-фтор-5-(3-метоксипропокси)бензол-1,2-діаміну у вигляді в'язкого масла чорного кольору, використаного таким, який є, на наступній стадії, і характеристика якого наступна:

Мас-спектр (EI):  $m/z=214$  (M+).

## Стадія 3:

При кімнатній температурі і в атмосфері аргону, перемішують суміш 100 мг (4-форміл-9Н-флуорен-9(R,S)-іл)-аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 234, 60 мг 4-фтор-5-(3-метоксипропокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного на попередній стадії, і 46 мг трихлориду заліза у 5 мл безводного ДМФА. Через 48 годин реакційне середовище випарюють досуха і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20-40 мкм), елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (10:90 за об'ємами). Одержують, таким чином, 58 мг {4-[5-фтор-6-(3-метоксипропокси)-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іл]аміду 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер):  $>260^{\circ}\text{C}$ .

Мас-спектр (EI):  $m/z=547$  (M+).

## Приклад 271

Синтез {4-[6-(3-диметиламінопропокси)-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)-іламід 1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти

## Стадія 1:

У тригорлій колбі ємністю 250 мл, в атмосфері аргону, 5,3 г 3-диметиламіно-1-пропанолу, у вигляді розчину у 100 мл тетрагідрофурану, охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$  за допомогою бані з льодом, потім вводять 2,3 г гідриду натрію у вигляді 50%-ної дисперсії у вазеліновому маслі. Після перемішування протягом 1 години при температурі  $0^{\circ}\text{C}$ , швидко додають розчин 3 г 4,5-дифтор-2-нітроаніліну у 100 мл тетрагідрофурану, потім нагрівають при температурі близько  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш виливають у 100 мл води, екстрагують три рази по 100 мл етилацетату. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і доводять досуха при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивають пентаном, відфільтровують і висушують у витяжній шафі. Одержують, таким чином, 3,5 г 5-(3-диметиламінопропокси)-4-фтор-2-нітрофеніламіну

у вигляді твердої речовини жовтого кольору, характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер): 128°C.

Мас-спектр (LC/MS):  $m/z=257$  (M+).

Стадія 2:

В автоклаві ємністю 25 мл, 350 мг 5-(3-диметиламінопропокси)-4-фтор-2-нітрофеніламіну, одержаного на попередній стадії, розчиняють у 20 мл етанолу, додають 40 мг 10%-ного паладію-на-вугіллі, потім піддають початковому тиску водню 1 бар і витримують при температурі 20°C протягом 16 годин. Після охолодження, об'єм поглинутого водню становить 123 мл. Після відфільтровування каталізатора, потім концентрування досуха при зниженому тиску, одержують 280 мг 4-(3-диметиламінопропокси)-5-фторбензол-1,2-діаміну у вигляді в'язкого масла чорного кольору, використуваного таким, який є, на наступній стадії, і характеристика якого наступна:

Мас-спектр (EI):  $m/z=227$  (M+).

Стадія 3:

При кімнатній температурі і в атмосфері аргону, перемішують суміш 100 мг (4-форміл-9Н-флуорен-9(R,S)іл)-аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, одержаного відповідно до прикладу 234, 65 мг 4-(3-диметиламінопропокси)-5-фторбензол-1,2-діаміну, одержаного на попередній стадії, і 46 мг трихлориду заліза у 5 мл безводного диметилформаміду. Через 48 годин реакційне середовище випарюють досуха, потім залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (20-40 мкм), елюючи сумішшю дихлорметану і 7н розчину аміаку у метанолі (95:5, потім 9:1, за об'ємами). Одержують, таким чином, 42 мг {4-[6-(3-диметиламінопропокси)-5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл]-9Н-флуорен-9(R,S)іл)-аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору і характеристики якого наступні:

Температура плавлення (Кофлер): 226°C.

Мас-спектр (EI):  $m/z=560$  (M+).

Приклад 272

Фармацевтична композиція:

Одержують таблетки, що відповідають наступному складу:

продукт прикладу 87 0,2 г

ексципієнт для кінцевої таблетки до 1г

(перелік ексципієнтів: лактоза, тальк, крохмаль, стеарат магнію).

Приклад 273

Фармацевтична композиція: Одержують таблетки, що відповідають наступному складу:

продукт прикладу 92 0,2 г

ексципієнт для кінцевої таблетки до 1г

(перелік ексципієнтів: лактоза, тальк, крохмаль, стеарат магнію).

Біологічні тести, що дозволяють характеризувати з біологічної точки зору продукти відповідно до винаходу:

Неорганічний фосфат, що вивільняється у процесі гідролізу АТФ за рахунок АТФазної активності Hsp82, кількісно визначали за методом з малахітовим зеленим. У присутності цього реагенту відбувається утворення комплексу неорганічний

фосфат-молібдат-малахітовий зелений, який поглинає при довжині хвилі 620 нм. Продукти, що тестуються, інкубували у реакційному об'ємі 30 мкл, у присутності 1 мкМ Hsp82 і 250 мкМ субстрату (АТФ), у буфері, що складається з 50 мМ Hepes-NaOH (pH=7,5), 1 мМ дитіотреїтолу, 5 мМ MgCl<sub>2</sub> і 50 мМ KCl, при температурі 37°C протягом 60 хвилин. Паралельно, у тому ж самому буфері одержували гаму неорганічного фосфату, що складає від 1 мкМ до 40 мкМ. АТФазну активність потім виявляли шляхом додавання 60 мкл реагенту «biomol green» (Tebu). Після інкубації протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, визначали коефіцієнт поглинання різних ямок за допомогою апарату для зчитування мікропланшетів при 620 нм. Концентрацію неорганічного фосфату у випадку кожного зразка потім розраховували, виходячи з еталонної кривої. АТФазну активність Hsp82 виражали у вигляді концентрації неорганічного фосфату, що продукується за 60 хвилин. Дію різних продуктів, що тестуються, виражали у вигляді відсотка інгібування АТФазної активності.

У вказаному вище тесті, сполука A000187458 має інгібувальну на 50% концентрацію (CI50), що дорівнює 2,5 мкМ.

Утворення АДФ за рахунок АТФазної активності Hsp82 використовували для розробки іншого методу оцінки ферментативної активності цього ферменту шляхом застосування системи ферментного поєднання, утвореної піруваткіназою (PK) і лактатдегідрогеназою (LDH). У випадку цього спектрофотометричного методу кінетичного типу, PK каталізує утворення АТФ і пірувату з фосфоенолпірувату (PEP) і АДФ, що продукується HSP82. Утворений піруват, субстрат LDH, потім перетворюється у лактат у присутності NADH. У цьому випадку, зниження концентрації NADH, що визначається за зменшенням коефіцієнта поглинання при довжині хвилі 340 нм, пропорційне концентрації АДФ, що продукується HSP82.

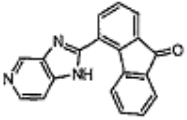
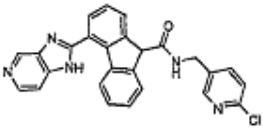
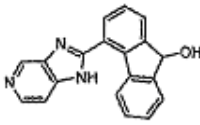
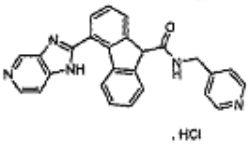
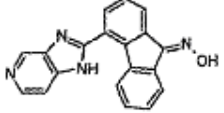
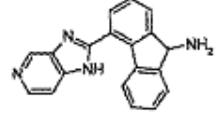
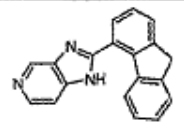
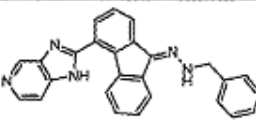
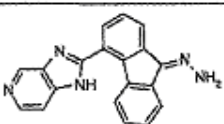
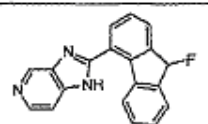
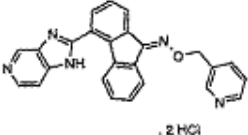
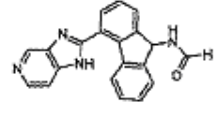
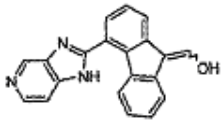
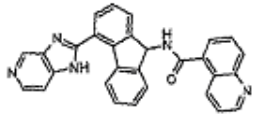
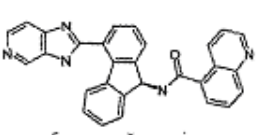
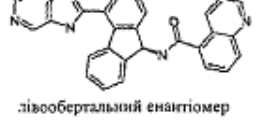
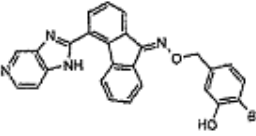
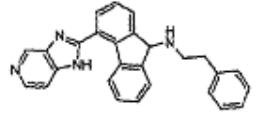
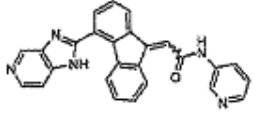
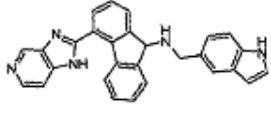
Продукти, що тестуються, інкубували у реакційному об'ємі 100 мкл буфера, що складається з 100 мМ Hepes-NaOH (pH=7,5), 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ дитіотреїтолу, 150 мМ KCl, 0,3 мМ NADH, 2,5 мМ PEP і 250 мкМ АТФ. Цю суміш піддавали передінкубації при температурі 37°C протягом 30 хвилин перед додаванням 3,77 одиниць LDH і 3,77 одиниць PK. Реакцію ініціювали шляхом додавання продукту, що тестується, у змінюваних концентраціях, і Hsp82 у концентрації 1 мкМ. Потім безперервно здійснювали вимірювання ферментативної активності Hsp82 при використанні апарату для зчитування мікропланшетів, при температурі 37°C, при довжині хвилі 340 нм. Початкову швидкість реакції одержували шляхом вимірювання нахилу дотичної до початку зареєстрованої кривої. Ферментативну активність виражали у мкМ АДФ, що утворюється, за хвилину. Дію різних продуктів, що тестуються, виражали у відсотках інгібування АТФазної активності відповідно до вказаної нижче кодифікації:

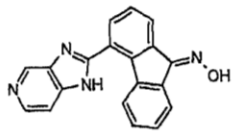
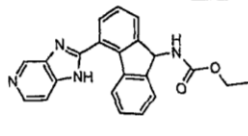
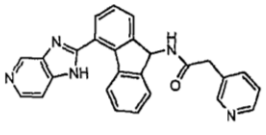
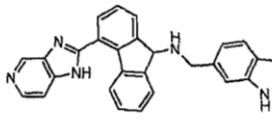
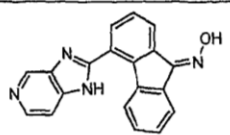
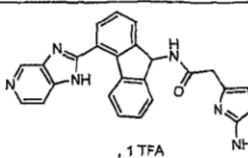
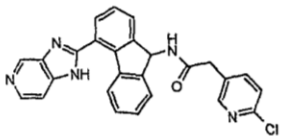
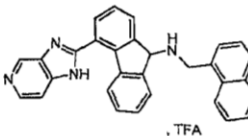
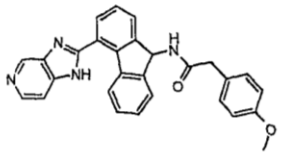
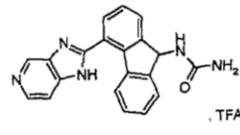
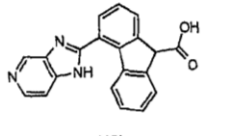
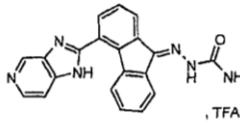
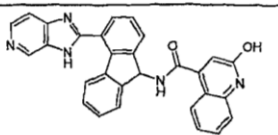
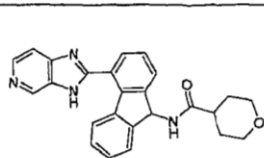
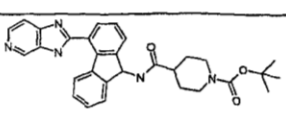
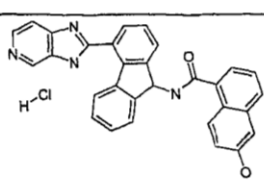
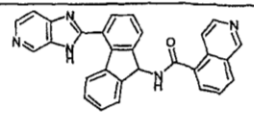
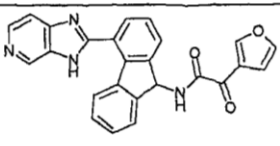
A: IC50<1 мкМ

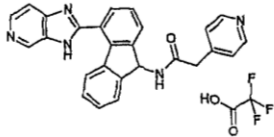
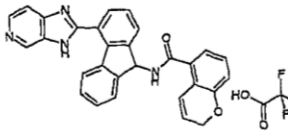
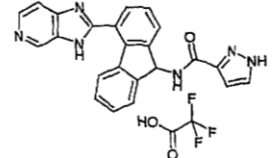
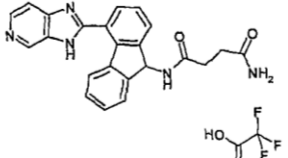
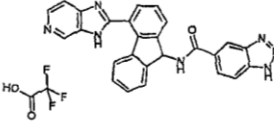
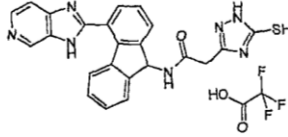
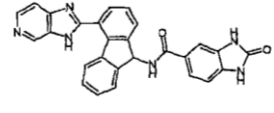
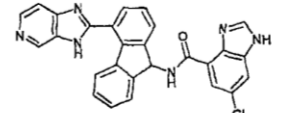
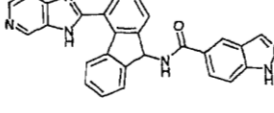
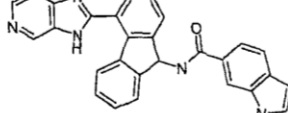
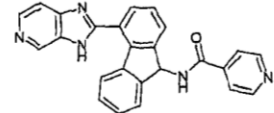
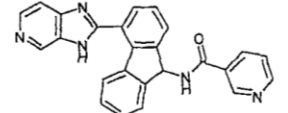
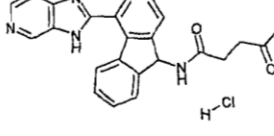
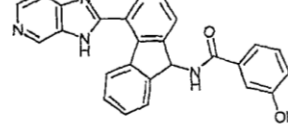
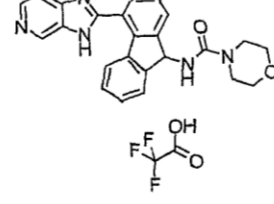
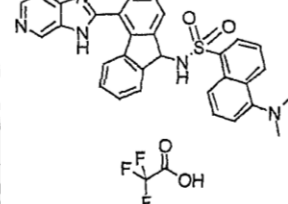
B: 1 мкМ<IC50<10 мкМ

C: 10 мкМ<IC50<100 мкМ

Таблиця результатів

Прикл.	Структура	Нсп82, АТФаза, IC50 мкМ	Прикл.	Структура	Нсп82, АТФаза, IC50 мкМ
1		В	2		С
3		С	4	 · HCl	С
5		В	6		С
7		С	8		В
9		В	10		В
11	 · 2 HCl	В	12		С
13		С	14		А
14А	 правообертальний енантіомер	А	14В	 лівообертальний енантіомер	С
15		В	16		С
17		В	18		С

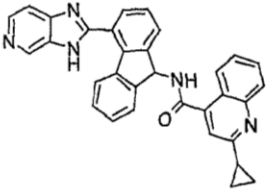
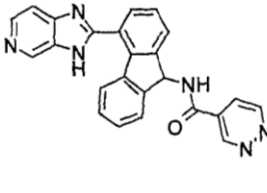
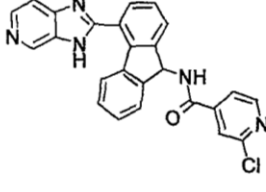
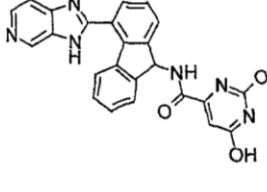
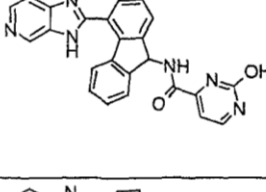
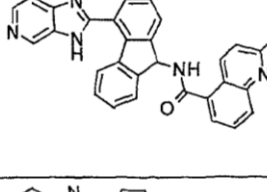
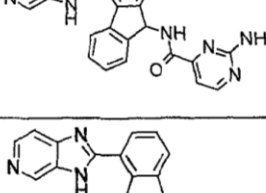
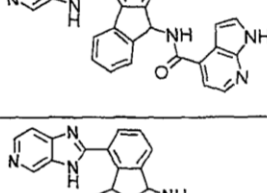
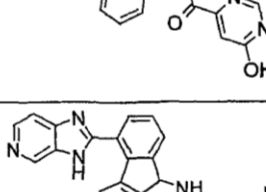
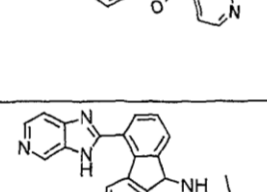
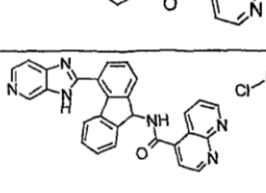
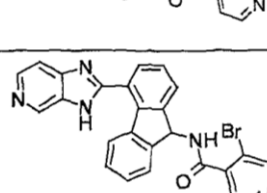
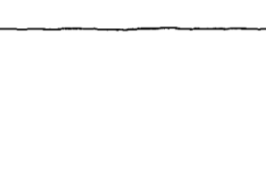
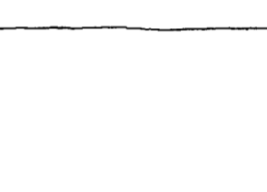
19		B	20		B
21		B	22		C
23		A	24	 , 1 TFA	B
25		B	26	 , TFA	B
27		B	28	 , TFA	C
29	 , HCl	C	30	 , TFA	C
31		B	32		C
33		B	34	 H-Cl	B
35		C	36		B

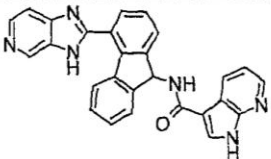
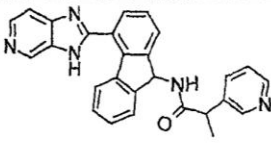
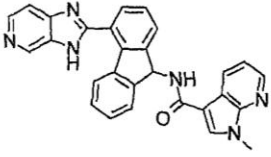
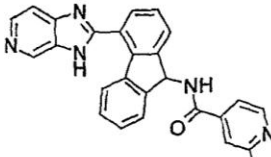
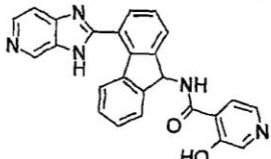
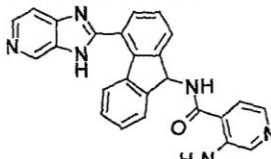
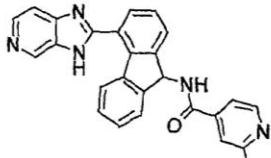
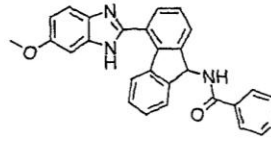
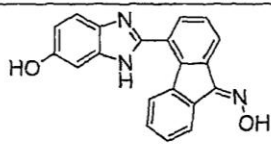
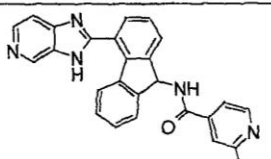
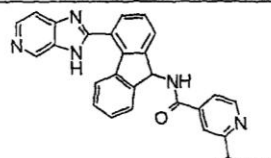
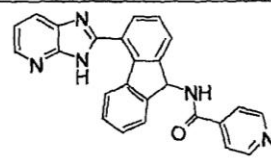
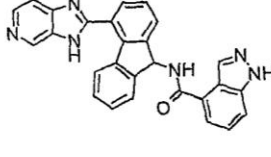
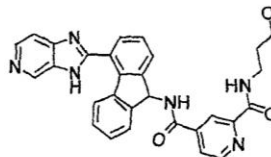
37		B	38		B
39		B	40		B
41		A	42		B
43		C	44		B
45		B	46		B
47		A	48		B
49		C	50		B
51		B	52		C

53		B	54		B
55		A	56		B
57		B	58		B
59		B	60		B
61		B	62		B
63		B	64		C
65		B	66		A

67		A	68		C
69		C	70		B
71		C	72		B
73		A	74		C
75		C	76		C
77		B	78		C
79		C	80		C
81		B	82		A
83		C	84		B



85		B	86		B
87		B	88		B
89		B	90		B
91		A	92		A
93		B	94		B
95		B	96		B
97		B	98		B

99		A	100		C
101		B	102		A
103		A	104		A
105		B	106		B
107		C	108		A
109		C	110		C
111		A	112		B

113		B	114		B
115		C	116		B
117		B	118		A
119		B	120		B
121		B	122		A
123		B	124		B
125		A	126		B