

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

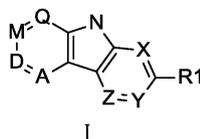
(11) **036518**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2020.11.18</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201791733</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2016.01.29</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>C07D 487/14</i> (2006.01)<br/><i>G01N 33/00</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/437</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/4375</i> (2006.01)<br/><i>A61P 25/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 471/14</i> (2006.01)<br/><i>C07B 59/00</i> (2006.01)<br/><i>A61K 51/04</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 9Н-ПИРРОЛОДИПИРИДИНА**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(31) <b>15153448.4</b></p> <p>(32) <b>2015.02.02</b></p> <p>(33) <b>EP</b></p> <p>(43) <b>2018.01.31</b></p> <p>(86) <b>PCT/EP2016/051993</b></p> <p>(87) <b>WO 2016/124508 2016.08.11</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Мерсье Жоэль, Провен Лоран,<br/>Вермерен Селин, Сабнис Йогеш Анил<br/>(BE)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,<br/>Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов<br/>Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,<br/>Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-2015052105</b><br/><b>WO-A1-2009102498</b><br/><b>WO-A1-2013176698</b><br/><b>WO-A1-2008132454</b></p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к производным 9Н-пирролодипиридина формулы I, к способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в качестве радиофармацевтических средств, в частности в качестве визуализирующих средств для определения агрегатов тау-белка.

**B1****036518****036518 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным 9Н-пирролодипиридина, способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве радиофармацевтических средств, в частности в качестве визуализирующих средств для детектирования агрегатов тау-белка.

### Уровень техники

Болезнь Альцгеймера (AD) и прогрессирующий супрануклеарный паралич (PSP) представляют собой являющиеся нерешенными медицинскими задачами нейродегенеративные заболевания, которые отличаются существенной вероятностью заболеваемости и смертности, высокими расходами на лечение и большой нагрузкой на семьи страдающих от этих заболеваний индивидуумов и лиц, осуществляющих уход за ними. Первоначально AD вызывает нарушение познавательной способности, в особенности памяти, но в конечном счете AD приводит к нарушениям во многих областях и пациентам необходимо находиться в частных лечебницах. В конечном счете AD приводит к смерти. Первоначально PSP вызывает симптомы, которые часто приводят к неверному диагностированию болезни Паркинсона, оказывает воздействие на равновесие, походку и движение глаз. Заболевание быстро прогрессирует, при этом пациенты ослабевают, им необходимы инвалидное кресло и уход в частной лечебнице. В конечном счете PSP приводит к смерти.

Симптоматическое лечение AD и PSP обеспечивает ограниченный успех и в настоящее время не существует модифицирующих заболевание способов лечения.

Патология головного мозга, наблюдающаяся при AD, включает наличие амилоидных бляшек и нейрофибриллярных пучков. Нейрофибриллярные пучки также наблюдаются при PSP. Основным белковым компонентом нейрофибриллярных пучков является гиперфосфорилированный, агрегированный, ассоциированный с микротрубочками тау-белок, образующий сдвоенные спиральные волокна (PHF).

Тау-белок представляет собой нейронный белок, который при физиологических условиях является развернутым, ассоциированным с микротрубочками, и который может играть роль в их сборке и стабилизации (Clavaguera et al., Brain Pathol. 2013 2013 23(3):342-9). Описаны шесть изоформ, из них три изоформы, содержащие три участка, связывающих микротрубочки (MTBR), и три изоформы, содержащие четыре MTBR; обладающая наибольшей длиной форма содержит 441 аминокислоту.

При патологических состояниях тау-белок подвергается посттрансляционным модификациям (гиперфосфорилирование, ацетилирование, нитрозилирование, гликозилирование и т.п.) и подвергается спонтанной агрегации на его MTBR. Этот агрегированный подвергнутый посттрансляционным модификациям белок является основным компонентом сдвоенного спирального волокна (PHF), который является структурным компонентом нейрофибриллярных пучков, наблюдающихся при целом ряде таупатий.

Описано, что при приведенных ниже таупатиях наблюдаются включения тау-белка (Clavaguera et al., Brain Pathol. 2013 2013 23(3):342-9), и они могут быть вызваны накоплением тау-белка: болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз/комплекс паркинсонизм-слабоумие; заболевание с накоплением аргирофильных гранул; хроническая травматическая энцефалопатия; кортикобазальная дегенерация; диффузные нейрофибриллярные сплетения с кальцификацией; синдром Дауна; семейная британская деменция; семейная датская деменция; лобно-височное слабоумие и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17, вызванные мутациями MAPT; дегенерация лобной и височной долей (вызванная мутациями C9ORF72); болезнь Герстманна-Штройслера-Шейнкера; гваделупский паркинсонизм; миотоническая дистрофия; нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге; болезнь Ниманна-Пика типа С; негуамийский боковой амиотрофический склероз с нейрофибриллярными сплетениями; болезнь Пика; постэнцефалитный паркинсонизм; прион-протеинцеребральная амилоидная ангиопатия; прогрессирующий субкортикальный глиоз; прогрессирующий супрануклеарный паралич; связанная с SLC9A6 задержка умственного развития; подострый склеродирующий панэнцефалит; деменция с преобладанием нейрофибриллярных сплетений; таупатия белого вещества головного мозга с глобулярными глиальными включениями.

Обнаружена прямая связь между наличием агрегатов тау-белка в полях коры головного мозга и тяжестью слабоумия (Braak et al., Acta Neuropathol. 1991 82(4):239-59), что позволяет предположить, что агрегация тау-белка может являться возможным маркером прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

Визуализирующее средство, которое является селективным по отношению к агрегатам тау-белка, а не по отношению к другим агрегированным патологическим белкам ( $\beta$ -амилоид,  $\alpha$ -синуклеин, TDP-43 и т.п.) может обеспечить визуализацию *in vivo* агрегатов тау-белка у пациентов и поэтому может обеспечить более точный диагноз и мониторинг результатов лечения. Кроме того, такое средство позволит лучше изучить протекание заболевания у каждого отдельного пациента и оценить эффективность модифицирующих заболевание способов лечения, направленных на тау-белок.

### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к производным 9Н-пирролодипиридина, композициям, способам и применению в качестве визуализирующих средств для определения *in vivo* агрегатов тау-белка в головном мозге.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые средства, которые обладают высокой

степенью связывания с агрегатами тау-белка и низкой степенью неспецифического связывания, а также высокой селективностью связывания по сравнению со связыванием с другими агрегированными белками и другими неродственными белками.

Другие объекты настоящего изобретения станут понятны из подробного описания.

### Подробное описание изобретения

Описание.

Визуализация *in vivo* патологии тау-белка может обеспечить новое понимание изменения во времени отложения агрегатов тау-белка в головном мозге человека, связи между содержанием тау-белка и симптомами, а также связи между изменениями содержания тау-белка во времени и симптомами, и изменениями содержания тау-белка при изучении новых модифицирующих заболевание способов лечения, направленных на тау-белок.

Возможные лиганды, предназначенные для детектирования агрегатов тау-белка в живом головном мозге, должны проникать в головной мозг и обладать высоким сродством к агрегатам тау-белка и специфичностью по отношению к ним, в особенности по сравнению с другими агрегированными белками ( $\beta$ -амилоид,  $\alpha$ -синуклеин, TDP-43 и т.п.) и по сравнению с другими неродственными белками. Известно, что для решения этой задачи, обеспечивающие успех радиоактивные индикаторы для визуализации при нейро-исследованиях должны обладать соответствующей липофильностью ( $\log D$  1-3), низкой степенью неспецифического связывания с тканями головного мозга ( $F_u \geq 5\%$ ), низкой молекулярной массой (<450) и быстро выводиться из крови (Zhang et al., J. Med. Chem. 2013 56(II):4568-4579).

Возможные лиганды тау-белка для ПЭТ (позитронная эмиссионная томография) описаны, например, в публикациях Chien et al., J. Alzheimers Dis. 2013; 34(2):457-68 и Maruyama et al., Neuron. 2013 79(6): 1094-108. Однако показано, что они могут обладать чувствительностью и селективностью, недостаточной для обеспечения возможности детектирования изменения содержания тау-белка (Villemagne et al., Lancet Neurol. 2015 (1):114-124). Задачей настоящего изобретения является идентификация лиганда тау-белка для ПЭТ, который обеспечивает улучшение выявления возможных пациентов, обладающих избытком агрегатов тау-белка в головном мозге.

В настоящем изобретении описаны соединения, которые можно использовать для связывания и визуализации агрегатов тау-белка, в особенности для диагностики и мониторинга визуализации агрегатов тау-белка при нейродегенеративных заболеваниях, таких как прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, хроническая травматическая энцефалопатия, кортикобазальная дегенерация, лобно-височное слабоумие и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17, вызванные мутациями MAPP, дегенерация лобной и височной долей, боковой амиотрофический склероз/комплекс паркинсонизм-слабоумие, синдром Дауна и родственные таупатии, перечисленные в разделе "Уровень техники".

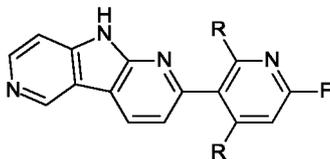
Трициклические карболины и карбазолы описаны, например, в US 6177440 в качестве ингибиторов непанкреатической секреторной фосфолипазы A2 (sPLA<sub>2</sub>) человека, предназначенные для лечения септического шока, и в WO 2013/176698 и US 8491869 в качестве связывающих средств для старческих бляшек и нейрофибриллярных пучков, предназначенных для визуализации  $\beta$ -амилоидных отложений и агрегатов тау-белка.

В WO 2009/102498 описаны соединения и способы диагностирования болезни Альцгеймера у млекопитающих или предрасположенности к ней, способ включает введение млекопитающему содержащего радиоактивную метку соединения в диагностическом количестве, где соединение выбрано из группы, включающей содержащие радиоактивную метку производные флавонов, кумаринов, карбазолов, хинолинонов, хроменононов, имидазолов и триазолов, предоставление соединению возможности распространиться в ткани головного мозга и визуализацию ткани головного мозга, где увеличение степени связывания соединения с тканью головного мозга по сравнению с обычной контрольной степенью связывания указывает на то, что млекопитающее страдает от болезни Альцгеймера или существует опасность ее развития.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что определенные трициклические аналоги, описанные ниже в настоящем изобретении, обладают высоким сродством к агрегатам тау-белка и являются намного более специфичными, чем соединения, описанные в WO 2013/176698, WO 2009/102498 и US 8491869. В отличие от WO 2013/176698, WO 2009/102498 и US 8491869 настоящее изобретение относится к визуализирующим средствам, обладающим более высокой селективностью по отношению к агрегатам тау-белка, чем по отношению к родственным и неродственным мишеням. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают существенно более низкой степенью неспецифического связывания с белками ткани головного мозга, на что указывает существенно большая свободная фракция ( $F_u$ ) в головном мозге крыс. Важно отметить, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются более специфичными при исследовании их расширенного профиля селективности по отношению к неродственным мишеням, включающим мишени, сильно экспрессирующиеся в головном мозге. В частности, они характеризуются в 10-100 раз меньшим сродством к ферменту моноаминоксидазе-A (MAO-A) и поэтому обеспечивают существенно более слабый фоновый сигнал, соответствующий связыванию с

МАО-А. Поскольку МАО-А содержится при высокой концентрации в областях, в которых при PSP первоначально накапливается тау-белок (Saura et al., JNeurosci. 1992 (5): 1977-1999, Williams et al., Brain. 2007 130(Pt 6): 1566-1576), использование предназначенных для ПЭТ индикаторов для тау-белка, обладающих сродством к МАО-А, может не обеспечить достоверную информацию о содержании тау-белка при PSP. Неизвестно, является ли сродство к МАО-А возможным затруднением для визуализации тау-белка при AD.

В WO 2015/052105 описаны производные диазакарбазола следующей общей формулы Ro I



Ro I

в которой R обозначает водород или тритий, и F обозначает фтор или  $^{18}\text{F}$  фтор или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой.

В WO 2015/052105, в частности, описаны

2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-дипиридо[2,3-b;3',4'-d]пиррол (название по номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин);

$^3\text{H}$ -2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-дипиридо[2,3-b;3',4'-d]пиррол (названия по номенклатуре IUPAC

2-[6-фтор(2,4- $^3\text{H}_2$ )пиридин-3-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин;

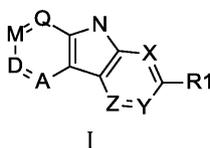
2-[6-фтор(2- $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин;

2-[6-фтор(4- $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин) и

[ $^{18}\text{F}$ ]-2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-дипиридо[2,3-b;3',4'-d]пиррол-2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (название по номенклатуре IUPAC 2-[6-( $^{18}\text{F}$ )фторпиридин-3-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин).

Эти соединения можно использовать для связывания и визуализации агрегатов тау-белка и родственных агрегатов  $\beta$ -листо́в, включая, кроме того, другие агрегаты  $\beta$ -амилоидов или агрегаты  $\alpha$ -синуклеина.

Одним объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, их рацемические смеси или соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры



I

в которой

R1 обозначает пиразол, триазол, пиридин или пиримидин, необязательно замещенные одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей фтор; метил, или этил, или пропил, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; цианогруппу; аминогруппу; моно- или диметиламиногруппу; C(O)N-метил, или -этил, или -пропил, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; метоксигруппу, или этоксигруппу, или пропоксигруппу, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; морфолин или пиперазин;

X обозначает N, Y обозначает CH и Z обозначает CH; или

X обозначает CH, Y обозначает N и Z обозначает CH; и

A обозначает CH, D обозначает N, M обозначает C-R3 и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, D обозначает N, M обозначает CH и Q обозначает C-R3; или

A обозначает CH, D обозначает C-R3, M обозначает N и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, D обозначает CH, M обозначает C-R3 и Q обозначает N;

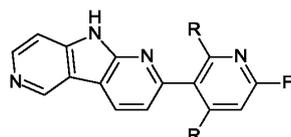
R3 обозначает H; фтор; метил, или этил, или пропил, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; метоксигруппу, или этоксигруппу, или пропоксигруппу, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; диметиламиногруппу; NH-метил, или -этил, или -пропил, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; и

где любой H в формуле обозначает H или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ;

любой C в общей формуле обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ;

любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ ;

при условии, что соединением формулы I не является соединение общей формулы Ro I



Ro I

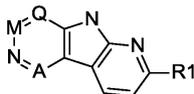
в которой R обозначает водород или тритий;

F обозначает фтор или  $^{18}\text{F}$  фтор;

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой.

Обычно C в общей формуле I, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы I-A или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, их рацемические смеси или соответствующие энантиомеры, и/или оптические изомеры



I-A

в которой

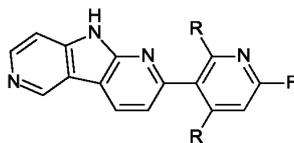
A обозначает CH, M обозначает C-R3 и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, M обозначает CH и Q обозначает CR3; и

значения R1 и R3 определены выше; и

где любой H в формуле обозначает H или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой C в общей формуле обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ ;

при условии, что соединением формулы I не является соединение общей формулы Ro I



Ro I

в которой R обозначает водород или тритий; F обозначает фтор или  $^{18}\text{F}$  фтор;

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой.

Обычно C в общей формуле I-A, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

Конкретными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются соединения, выбранные из группы, включающей

2-(пиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он  
 2-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-  
 карбоксамид  
 3-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин  
 2-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин  
 4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он  
 2-(5-фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин  
 2-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 N-(2-метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-  
 2-амин  
 2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 2-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин  
 N-метил-6-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-  
 карбоксамид  
 N,N-диметил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-  
 карбоксамид

N-(2-фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

N-(2-метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

2-[2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид

7-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

7-метокси-2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

6-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)-N-метилпиридин-3-карбоксамид

5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил

2-(6-фторпиридин-3-ил)-N,N-диметил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-7-амин

5-[7-(диметиламино)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

N,N-диметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-7-амин

2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

N-метил-5-(7-метил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

7-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

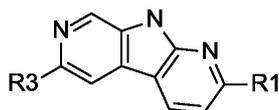
5-[7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

7-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин

N-метил-5-[(5,7-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил](6-<sup>3</sup>H)пиридин-2-карбоксамид

2-[1-метил(3-<sup>3</sup>H)-1Н-пиразол-4-ил](5,7-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы I-B или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, их рацемические смеси или соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры



I-B

в которой

значения R1 и R3 определены выше; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

Обычно С в общей формуле I-B, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

Конкретными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются соединения, выбранные из группы, включающей

2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин

2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин

Н-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-

карбоксамид

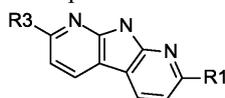
2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин

Н-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин

2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин

2-[6-фтор( $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил](6,8- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы I-C или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, их рацемические смеси или соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры



I-C

в которой

значения R1 и R3 определены выше; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

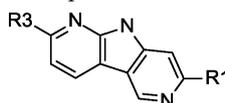
Обычно С в общей формуле I-C, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

Конкретными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются соединения, выбранные из группы, включающей

2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин,

2-[4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы I-D или их фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, их рацемические смеси или соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры



I-D

в которой

значения R1 и R3 определены выше; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

Обычно С в общей формуле I-D, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

Конкретными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются соединения, выбранные из группы, включающей

7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,  
 7-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-7-ил)пиридин-2-карбоксамид.

В следующих абзацах приведены определения различных химических фрагментов соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и они применимы во всем описании и формуле изобретения, если в других определениях явно не приведено более широкое определение.

При использовании в настоящем изобретении термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" означает насыщенную алифатическую углеводородную группу, включая обладающие линейной или разветвленной углеродной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода. Примерами "алкила" являются метил, этил, n-пропил и изопропил.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппа" означает группу -O-R', в которой R' обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, определенный выше.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, замещенный галогенами, или гидроксигруппой, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппой" означает алкильную группу, определенную выше, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена, гидроксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппа, замещенная галогенами, или гидроксигруппой, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппой" означает алкоксигруппу, определенную выше, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена, гидроксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу.

Термин "гетероцикл" означает насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, например морфолин, пиперазин, пиперидин, или пирролидин, или азетидин.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой", предлагаемая в настоящем изобретении, включает терапевтически активные, нетоксичные соли с кислотами или основаниями, которые могут образовать соединения формулы I.

Соль присоединения с кислотой соединения формулы I, которое находится в свободной форме в виде основания, можно получить путем обработки свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например галогеноводородная, такая как хлористоводородная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная, щавелевая, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, p-толуолсульфоновая, цикламинная, салициловая, p-аминосалициловая, памоевая и т.п.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В настоящем изобретении указание на соединение или соединения включает указание на соединение во всех его возможных изомерных формах и их смеси, если специально не указана конкретная изомерная форма.

Некоторые из соединений формулы I также могут существовать в виде таутомерных форм. Хотя такие формы явно не указаны в приведенной выше формуле, подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения.

При использовании для получения изображения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в форме фармацевтической композиции.

Поэтому другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в обнаруживаемом количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Соединения формулы I можно использовать для диагностической визуализации отложений агрегатов тау-белка в головном мозге млекопитающих.

Поэтому другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ визуализации агрегатов тау-белка, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, в обнаруживаемом количестве; предоставления соединению формулы I времени, достаточного для связывания с агрегатами тау-белка в головном мозге человека; и детектирования соединения формулы I, связанного с агрегатами тау-белка.

Предпочтительно, если соединения формулы I можно использовать для диагностики и мониторинга визуализации агрегатов тау-белка в головном мозге пациентов-людей, страдающих от такой таупатии, как указанная выше.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному выше, предназначенному для применения в качестве средства диагностики и мониторинга визуализирующего средства для агрегатов тау-белка в головном мозге.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному выше, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному выше, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства для лечения ней-

родегенеративных заболеваний.

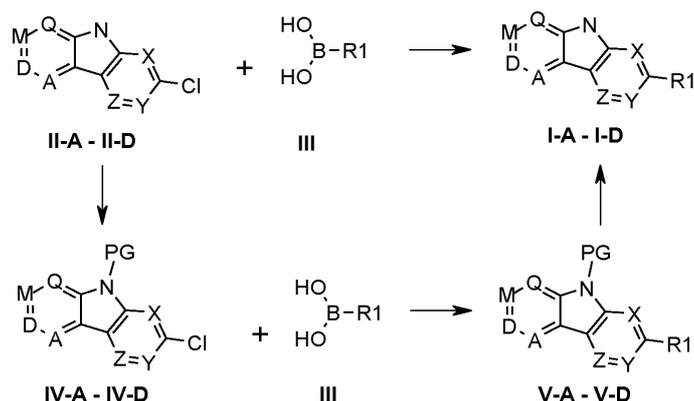
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, указанное выше, а также фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к синтезу промежуточных продуктов общей формулы II, II-A, II-B, II-C и II-D, которые являются очень сходными с соединениями формулы I, I-A, I-B, I-C и I-D соответственно, за исключением того, что R1 обозначает галоген.

Методики синтеза.

Соединения формулы I, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, аналогичным обычно используемым, что известно специалисту в области синтетической органической химии.

В одном варианте осуществления некоторые соединения общей формулы I-A - I-D можно получить по реакции сочетания Судзуки промежуточного хлорпиридина II-A - II-D с бороновой кислотой (или соответствующим эфиром бороновой кислоты или трифторборатом) III



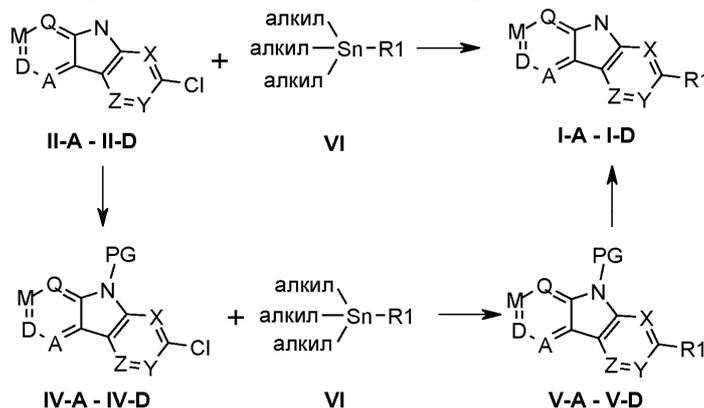
Эту реакцию можно провести в присутствии классической каталитической системы на основе палладия, такой как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xantphos, или другой каталитической системы, известной специалисту в данной области техники, в присутствии основания, такого как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, в растворителе, таком как диоксан или н-бутанол, при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 80 до 120°C.

Альтернативно, некоторые соединения общей формулы I-A - I-D можно получить по реакции сочетания Судзуки промежуточного хлорпиридина IV-A - IV-D, содержащего подходящую защитную группу (PG), известную специалисту в данной области техники, с бороновой кислотой (или соответствующим эфиром бороновой кислоты или трифторборатом) III с последующим удалением защитной группы.

Введение защитной группы в промежуточные продукты II можно провести, например, в присутствии SEM-Cl и подходящего основания, такого как NaNH, в растворителе, таком как DMF, при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 0 до 25°C. Затем можно провести реакцию Судзуки, как это описано выше, при этом защитную группу SEM обычно можно удалить с использованием смеси ТФК/ДСМ состава 1:1 при комнатной температуре или при других условиях, известных специалисту в данной области техники.

Соединения формулы III имеются в продаже или их можно получить в соответствии с любой методикой, известной специалисту в данной области техники.

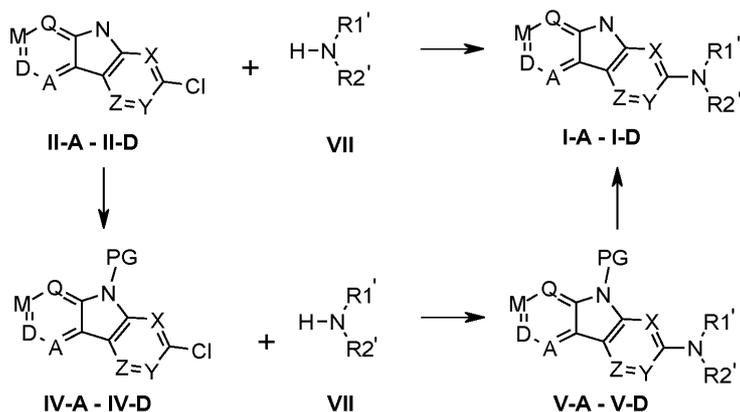
Альтернативно, некоторые соединения общей формулы I-A - I-D можно получить по реакции сочетания Стилле промежуточного хлорпиридина II-A - II-D или его содержащего защитную группу аналога IV-A - IV-D с производным триалкилстаннила VI, такого как триметилстаннил



Эту реакцию можно провести в присутствии классической каталитической системы на основе палладия, такой как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, или другой каталитической системы, известной специалисту в данной области техники, в растворителе, таком как ДМЭ, при температуре, равной примерно 100°C. Защитной группой может являться любая подходящая группа, известная специалисту в данной области техники, такая как SEM, и ее можно ввести или удалить так, как это описано выше.

Соединения формулы VI имеются в продаже или их можно получить в соответствии с любой методикой, известной специалисту в данной области техники.

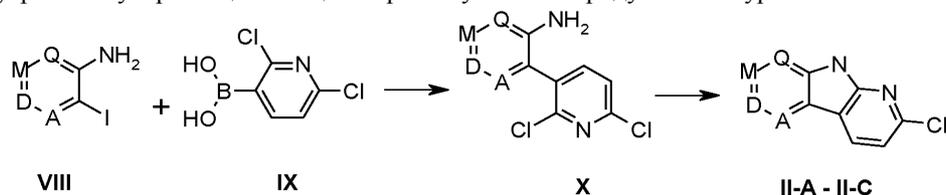
В одном варианте осуществления некоторые соединения общей формулы I-A - I-D можно получить по реакции нуклеофильного замещения промежуточного хлорпиридина II-A - II-D или его содержащего защитную группу аналога IV-A - IV-D с использованием аммиака или первичного или вторичного амина VII



Эту реакцию можно провести путем нагревания в герметизированной пробирке чистой смеси хлорсодержащего промежуточного продукта II или IV и амина VII при 220°C в течение 30 мин или путем использования других условий, известных специалисту в данной области техники.

Амины формулы VII имеются в продаже или их можно получить в соответствии с любой методикой, известной специалисту в данной области техники.

Трициклические хлорсодержащие промежуточные продукты формулы II-A - II-C можно получить по реакции сочетания Судзуки подходящего аминийодпиридина VIII с бороновой кислотой IX с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта X по уравнению



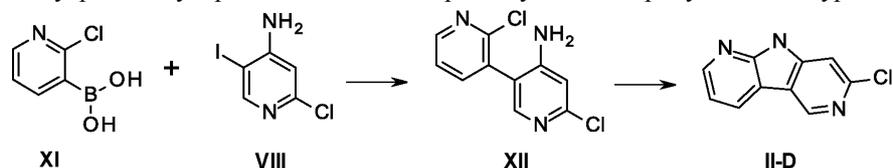
Эту реакцию сочетания Судзуки можно провести в присутствии классической каталитической системы на основе палладия, такой как бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид, или другой каталитической системы, известной специалисту в данной области техники, в присутствии основания, такого как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, в растворителе, таком как диоксан или н-бутанол, при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 80 до 120°C.

Йодпиридины формулы VIII имеются в продаже или их можно получить в соответствии с любой методикой, известной специалисту в данной области техники.

Бороновая кислота формулы IX имеется в продаже.

Затем промежуточные продукты формулы X можно циклизовать с получением соединений формулы II-A - II-C в присутствии основания, такого как LiHMDS, или любого аналогичного основания, известного специалисту в данной области техники, в растворителе, таком как THF, при температуре, равной 90°C.

Альтернативно, трициклические хлорсодержащие промежуточные продукты формулы II-D можно получить по реакции сочетания Судзуки подходящего аминийодпиридина VIII с бороновой кислотой XI с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта XII по уравнению



Эту реакцию сочетания Судзуки можно провести в присутствии классической каталитической сис-

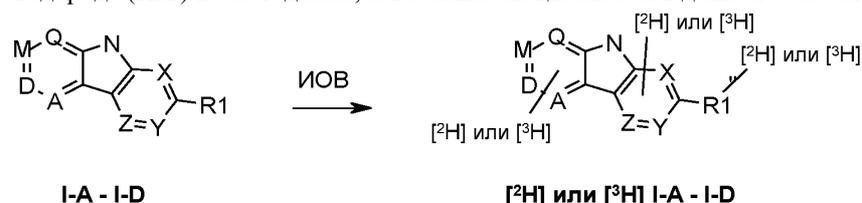
темы на основе палладия, такой как бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид, или другой каталитической системы, известной специалисту в данной области техники, в присутствии основания, такого как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , в растворителе, таком как диоксан или н-бутанол, при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 80 до 120°C.

Йодпиридины формулы VIII имеются в продаже или их можно получить в соответствии с любой методикой, известной специалисту в данной области техники.

Бороновая кислота формулы XI имеется в продаже.

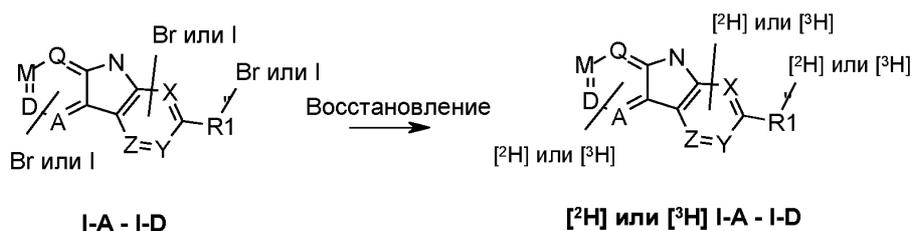
Затем промежуточные продукты формулы XII можно циклизовать с получением соединений формулы II-D в присутствии основания, такого как LiHMDS, или любого аналогичного основания, известного специалисту в данной области техники, в растворителе, таком как THF, при температуре, равной 90°C.

Дейтерированные или тритированные соединения формулы I можно получить путем прямого изотопного обмена водорода (HIE) по методикам, известным специалистам в данной области техники



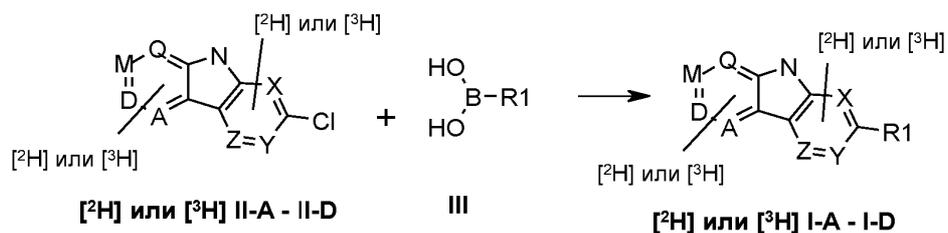
Эту реакцию HIE можно провести в присутствии хорошо известного катализатора Крабтри на основе иридия,  $[(\text{COD})\text{Ir}(\text{py})\text{PCu}_3]\text{PF}_6$ , катализаторов Керра - карбеновых комплексов иридия или любого аналогичного катализатора, известного специалисту в данной области техники, в растворителе, таком как THF или DMF, в присутствии газообразного дейтерия или трития.

Альтернативно, дейтерированные или тритированные соединения формулы I можно получить путем восстановления соответствующего моно-, ди- или трийодида или -бромиды по методикам, известным специалистам в данной области техники:



Эту реакцию восстановления можно провести в присутствии различных палладиевых катализаторов или любого аналогичного катализатора, известного специалисту в данной области техники, в растворителе, таком как THF или DMF, в присутствии газообразного дейтерия или трития.

Альтернативно, дейтерированные или тритированные соединения формулы I можно получить по реакции сочетания Судзуки дейтерированного или тритированного промежуточного хлорпиридина II-A - II-D с бороновой кислотой (или соответствующим эфиром бороновой кислоты или трифторборатом) III



Дейтерированные или тритированные промежуточные хлорпиридины II-A - II-D можно получить по любой из описанных выше методик.

### Получение соединений

Материалы и методики.

Исходные вещества имеются в продаже или их можно получить по методикам, аналогичным описанным ниже методикам, или по методикам, известным в данной области техники.

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) ver. 11.01.

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды. Имеющиеся в продаже растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки, включая безводные растворители, когда это являлось целесообразным (обычно продукты Sure-Seal™, выпускающиеся фирмой Aldrich Chemical Company, или AcroSeal™, выпускающиеся фирмой ACROS Organics). За протеканием реакций обычно следили с помощью тонкослойной хроматографии,

ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или масс-спектрометрии.

Неочищенные вещества можно очистить с помощью хроматографии с нормальной фазой (в кислой или щелочной среде), хроматографии с обращенной фазой, хирального разделения или перекристаллизации.

Перед проведением окончательных анализов и биологических исследований продуктов их обычно сушили в вакууме.

Введение метки трития в соединения проводила фирма Asclepia MedChem Solutions путем прямого обмена водорода на тритий в соответствии с общей методикой, описанной ниже в настоящем изобретении.

Анализ с помощью ВЭЖХ.

Хроматограммы ВЭЖХ снимали следующим образом.

Методика А: кислая среда.

Анализ с помощью ВЭЖХ проводили с использованием системы для ВЭЖХ Shimadzu, снабженной модулем LC-2010 СНТ, детектором с фотодиодной матрицей SPD-M20A (210-400 нм), с использованием колонки YMC Triart C-18 (150×4,6) мм, 3 мкм. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием 5 мМ формиата аммония в воде + 0,1% муравьиной кислоты (фаза А) и ацетонитрила + 5% растворителя А + 0,1% муравьиной кислоты (фаза В), с использованием следующего градиентного режима: 5-95% В за 8,0 мин, выдерживание до 13,0 мин, 5% В при 15,0 мин, выдерживание до 18,0 мин, скорость потока при проведении ВЭЖХ: 1,0 мл/мин, инжектируемый объем: 10 мкл.

Методика В: щелочная среда.

Анализ с помощью ВЭЖХ проводили с использованием системы для ВЭЖХ Shimadzu, снабженной модулем LC-2010 СНТ, детектором с фотодиодной матрицей SPD-M20A (210-400 нм), с использованием колонки YMC Triart C-18 (150×4,6) мм, 3 мкм. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием 5 мМ формиата аммония в воде + 0,1% аммиака (фаза А) и ацетонитрила + 5% растворителя А + 0,1% аммиака (фаза В), с использованием следующего градиентного режима: 5-95% В за 8,0 мин, выдерживание до 13,0 мин, 5% В при 15,0 мин, выдерживание до 18,0 мин, скорость потока при проведении ВЭЖХ: 1,0 мл/мин, инжектируемый объем: 10 мкл.

Анализ с помощью ЖХМС.

Анализы с помощью ЖХМС проводили следующим образом.

Методика А: кислая среда.

Для анализа с помощью ЖХ-МС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой Shimadzu 2010EV. Этот спектрометр снабжен источником ESI и насосом для подачи двух компонентов в градиентном режиме LC-20AD, детектором с фотодиодной матрицей SPD-M20A (210-400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 1200 m/z в режиме положительных и отрицательных ионов. Анализ с использованием обращенной фазы проводили с использованием колонки Waters XBridge C 18 (30×2,1) мм, 2,5 мкм. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием 5 мМ формиата аммония в воде + 0,1% муравьиной кислоты (фаза А) и ацетонитрила + 5% растворителя А + 0,1% муравьиной кислоты (фаза В), с использованием следующего градиентного режима: 5-95% В за 4,0 мин, выдерживание до 5,0 мин, 5% В при 5,1 мин, выдерживание до 6,5 мин, скорость потока при проведении ВЭЖХ: 1,0 мл/мин, инжектируемый объем: 5 мкл.

Параметры МС. Напряжение на детекторе равно 1,5 кВ. Температура блока источника равна 200°C. Температура десольватации равна 240°C. Скорость потока распыляющего газа равна 1,2 л/мин (азот). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 1200 m/z в режиме положительных и отрицательных ионов.

Методика В: щелочная среда.

Для анализа с помощью ЖХ-МС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой Shimadzu 2010EV. Этот спектрометр снабжен источником ESI и насосом для подачи двух компонентов в градиентном режиме LC-20AD, детектором с фотодиодной матрицей SPD-M20A (210-400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 1200 m/z в режиме положительных и отрицательных ионов. Анализ с использованием обращенной фазы проводили с использованием колонки Waters XBridge C 18 (30×2,1) мм, 2,5 мкм. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием 5 мМ формиата аммония в воде + 0,1% аммиака (растворитель А) или ацетонитрила + 5% растворителя А + 0,1% аммиака (растворитель В), с использованием следующего градиентного режима: 5-95% В за 4,0 мин, выдерживание до 5,0 мин, 5% В при 5,1 мин, выдерживание до 6,5 мин, скорость потока при проведении ВЭЖХ: 1,0 мл/мин, инжектируемый объем: 5 мкл.

Параметры МС. Напряжение на детекторе равно 1,5 кВ. Температура блока источника равна 200°C. Температура десольватации равна 240°C. Скорость потока распыляющего газа равна 1,2 л/мин (азот). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 1200 m/z в режиме положительных и отрицательных ионов.

ЯМР (ядерный магнитный резонанс).

Спектры ЯМР снимали на спектрометре ЯМР Varian MR, 400 МГц, снабженном программным

обеспечением Linux 3.2, операционной системой Redhat enterprise Linux 5.1 и измерительным датчиком 5 мм с обратной геометрией  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , или на спектрометре ЯМР Varian VNMR, 400 МГц, снабженном программным обеспечением Linux 3.2, операционной системой Redhat enterprise Linux 6.3 и тройным измерительным датчиком 5 мм с обратной геометрией  $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ . Соединения исследовали в дейтерированных растворителях, таких как DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , MeOD или  $\text{D}_2\text{O}$ , при температуре датчика, равной 300 К, и при концентрации, равной примерно 4-5 мг/мл. Прибор фиксировали на сигнал дейтерия используемого дейтерированного растворителя. Химические сдвиги приведены в ч./млн в слабопольную сторону от ТМС (тетраметилсилан), используемого в качестве внутреннего стандарта.

Препаративная очистка.

Препаративную очистку проводили с использованием следующих систем в кислой, щелочной и нейтральной среде.

А. Система для препаративной ВЭЖХ Waters.

Система для препаративной ВЭЖХ Waters снабжена модулем с насосом для подачи двух компонентов 2545, ДФМ (детектор с фотодиодной матрицей) 2998 и пробоотборником 2767. Детектор с одной квадрупольной линзой Waters 3100 использовали для запуска детектирования и сбора данных.

В. Система для препаративной Shimadzu.

Система для препаративной Shimadzu состояла из насоса для подачи двух компонентов LC8A и детектором ДФМ SPD M20A, инъектирование образцов и сбор фракций проводили вручную.

Очистку проводили с использованием следующих колонок, предназначенных для двух указанных выше систем.

Phenomenex, Synergy Fusion C18, (100×30) мм, 4 мкм,

YMC ODS (500×30) мм, 10 мкм,

YMC Triart (250×30) мм, 10 мкм.

С. Очистка с помощью НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография).

Система для препаративной НЖХ Thar SFC 100 включала насос для подачи соразтворителя 2545 и насос для подачи  $\text{CO}_2$ , печь для колонки, автоматический пробоотборник 2767 и устройство для сбора фракций, АРОД (автоматический регулятор обратного давления) для поддержания давления в системе, детектор ДФМ 2998. Системой управляли с помощью программного обеспечения Masslynx V4.1. Колонки для проведения НЖХ выбирали из числа перечисленных ниже:

Viridis, 2-этилпиридин, (250×30) мм, 5 мкм,

Viridis, CSH, фторфенил, (250×30) мм, 5 мкм,

Phenomenex Luna Hilic (250×30) мм, 5 мкм,

YMC, цианогруппа, (250×19) мм, 5 мкм,

YMC, диол, (250×30) мм, 10 мкм,

Chiralpak IA (250×30) мм, 5 мкм.

## Аббревиатуры.

ACN:	ацетонитрил
AcOH:	уксусная кислота
BINAP:	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
рассолом:	насыщенный водный раствор хлорида натрия
COD:	1,5-циклооктадиен
DCM:	дихлорметан
DIPEA:	диизопропилэтиламин
DMAP:	4-(диметиламино)пиридин
DMF:	N,N-диметилформамид
DMSO:	диметилсульфоксид
ES <sup>+</sup> :	ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов
EtOH:	этанол
Et <sub>2</sub> O:	диэтиловый эфир
EtOAc:	этилацетат
ESI:	ионизация электрораспылением
ч:	час(ы)
HCl:	хлористоводородная кислота
HIE:	изотопный обмен водорода
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	карбонат калия
ЖХ:	жидкостная хроматография
ЖХМС:	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeOH:	метанол
MgSO <sub>4</sub> :	сульфат магния
мин:	минута (минуты)
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	карбонат натрия
NaOH:	гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	сульфат натрия
ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
PdCl <sub>2</sub> (dppf):	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> :	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
PG:	защитная группа
iPrOH:	изопропанол
PTSA:	п-толуолсульфоновая кислота
py:	пиридин
RCP:	радиохимическая чистота
КТ:	комнатная температура
SA:	удельная радиоактивность
SEM:	[2-(триметилсилил)этокси]метил
SEM-Cl:	[2-(триметилсилил)этокси]метилхлорид
TEA:	триэтиламин
TFA:	трифторуксусная кислота
THF:	тетрагидрофуран
ТСХ:	тонкослойная хроматография
Xantphos:	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
Xphos:	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

## Примеры

Приведенные ниже примеры показывают, как можно синтезировать соединения формул I и II. Они приведены только для иллюстративных целей и не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения и их не следует рассматривать, как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение. Для специалистов в данной области техники очевидно, что возможны стандартные изменения и модификации приведенных ниже примеров без выхода за пределы сущности или объема настоящего изобретения.

**Общие методики синтеза**

Методика А. Реакция сочетания Судзуки.

К раствору йодпиридина (1 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль) добавляли бороновую кислоту (1,5 экв.) и 1М водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид (0,2 экв.) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток, который растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш), и получали продукт реакции сочетания Судзуки.

Методика В. Циклизация с получением трициклических ядер.

К раствору 2',6'-дихлор-[бипиридин]амина (1 экв.) в THF (10 мл/ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли LiHMDS (12 экв.) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали путем многократной промывки пентаном и получали 2-хлор-9Н-пирролодипиридин.

Методика С. Реакция сочетания Судзуки.

К раствору 2-хлор-9Н-пирролодипиридина (1 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль) добавляли соответствующую бороновую кислоту или пинаколовый эфир бороновой кислоты (1,3 экв.) и 2М раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,5 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,2 экв.) и реакционную смесь нагревали до полного превращения исходного вещества. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали с помощью 10% метанола в DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) и получали продукт реакции сочетания Судзуки.

Методика D. Реакция сочетания Судзуки.

К раствору 2-хлор-9Н-пирролодипиридина (1 экв.) в смеси диоксан:вода (6 мл/ммоль) добавляли соответствующую бороновую кислоту или ее пинаколовый эфир (1,3 экв.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,0 экв.) и X-phos (0,3 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 4% метанольного раствора аммиака в DCM и получали продукт реакции сочетания Судзуки.

Методика E. Введение защитной группы SEM.

К раствору 2-хлор-9Н-пирролодипиридина (1 экв.) в DMF (4 мл/ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NaN (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Затем при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли SEM-Cl (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирролодипиридин.

Методика F. Удаление защитной группы SEM.

К раствору содержащего защитную группу SEM 9Н-пирролодипиридина (1 экв.) в DCM (10 мл/ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли TFA (10 мл/ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После полного превращения исходного вещества реакционную смесь разбавляли гидроксидом аммония, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Неочищенный продукт растирали с n-пентаном и получали искомый не содержащий защитную группу продукт.

Методика G. Реакция сочетания Судзуки.

При перемешивании к раствору содержащего защитную группу SEM 2-хлор-9Н-пирроло-

дипиридина (1 экв.) в смеси 1,4-диоксан:вода (8:1, 15 мл/ммоль) добавляли N-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (1,2 экв.) и  $K_3PO_4$  (3 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли  $Pd_2(dba_3)_2$  (0,1 экв.) и Xantphos (0,2 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230:400 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали продукт реакции сочетания Судзуки.

Методика Н. Синтез эфиров бороновых кислот.

При перемешивании к раствору 5-бром-N,N-диметилпиколинамида (1 экв.) в диоксане (4 мл/ммоль) добавляли бис(пинаколято)дифторид (1,1 экв.) и  $K_2CO_3$  (3 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (0,025 экв.) и dppf (0,05 экв.) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение примерно 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (щелочная среда) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали искомый пинаколовый эфир бороновой кислоты.

Методика I. Реакция нуклеофильного замещения с использованием аминов.

В герметизированную пробирку отвешивали 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (1,0 экв.) и соответствующий амин (1,7 экв.) и реакционную смесь нагревали при 220°C в течение 30 мин. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли метанол и нагревали при 80°C в течение 10 мин. Реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали путем многократной промывки ацетонитрилом с помощью DCM и пентаном и получали искомый продукт.

Методика J. Синтез присоединенных через атом N пиразолов.

При перемешивании к раствору 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирролодипиридина (1 экв.) и пиразола (1,2 экв.) в DMSO (7,5 мл/ммоль) добавляли CuI (1 экв.) и  $CS_2CO_3$  (3 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 8 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции к смеси добавляли воду, затем смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 6% метанольного раствора аммиака в дихлорметане в качестве элюента и получали искомое соединение.

Методика К. Методика введение метки трития.

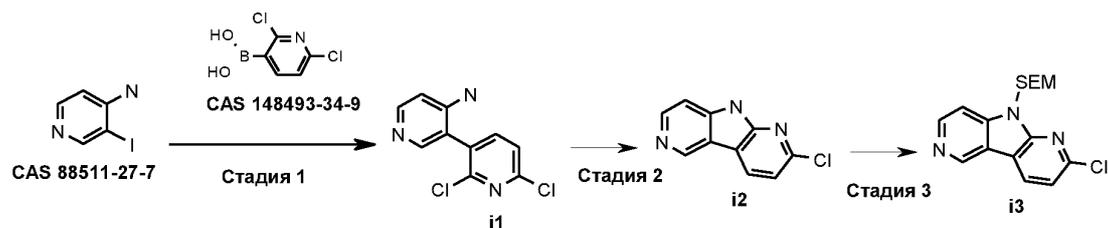
В этой методике описано экспериментальное получение содержащих метку [ $^3H$ ] соединений путем прямого изотопного обмена водорода.

5 мг не содержащего радиоактивную метку соединения и 6 мг черного родия суспендировали в 0,9 мл смеси THF и DMF (1/8). Суспензию трижды дегазировали с использованием коллектора с высоким вакуумом и перемешивали в атмосфере газообразного трития (9 Ки) при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и подвижный тритий подвергали обмену путем добавления 1 мл метанола, перемешивания раствора и повторного удаления растворителя в вакууме. Эту процедуру повторяли трижды. В заключение тщательно высушенное твердое вещество экстрагировали с помощью 5 мл этанола, содержащего 0,1% трифторуксусной кислоты. Суспензию фильтровали через нейлоновую мембрану с отверстиями размером 0,2 мкм и получали прозрачный раствор.

Очистку 100 мКи (3,70 ГБк) неочищенного соединения проводили с использованием Macherey + Nagel Nucleodur Gravity C18, 5 мкм, 8×150 мм; растворителей А: 10 мМ  $NH_4OAc$ ; В: ацетонитрил; 35% В; 254 нм и 220 нм; 3,1 мл/мин; 20°C и получали содержащий радиоактивную метку продукт, обладающий радиохимической чистотой, составляющей >98%. В каждом синтезе определяли удельную радиоактивность.

Соединения формулы I-A.

Соединения формулы I-A-1.



2',6'-Дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i1).

3-Йодпиридин-4-амин (6 г, 27,2 ммоль) вводили в реакцию с (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (7,29 г, 38,1 ммоль) в соответствии с методикой А и получали 2',6'-дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i1) (2,9 г, выход 44%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,04 (s, 2H), 6,62 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,94 - 7,75 (m,

2H), 8,03 (d, J = 5,7 Гц, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 240,05.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2).

Циклизацию 2',6'-дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амина (i1) (1 г, 8,0 ммоль) в THF (100 мл) проводили в соответствии с методикой В и получали 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (1,5 г, выход 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 5,6, 1,1 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 204,05.

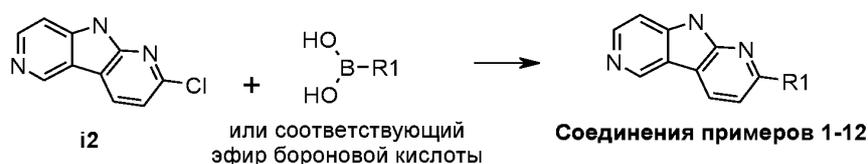
2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3).

Введение защитной группы SEM в 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,5 г, 2,46 ммоль) проводили в соответствии с общей методикой Е и получали 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,26 г, выход 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,15 (s, 9H), 0,89 - 0,79 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,45 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 334,35.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 1-12.



Пример 1. 2-(Пиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с пиридин-4-илбороновой кислотой (0,078 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(пиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,04 г, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,51 (d, J=5,58 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,37 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,58 Гц, 2H), 8,52 (d, J=5,58 Гц, 1H), 8,73 (d, J=5,58 Гц, 2H), 8,79 (d, J=7,91 Гц, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,45 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 247,09.

Пример 2. 2-(2-Метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислотой (0,097 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,018 г, выход 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 7,51 (d, J=5,29 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,77 (d, J=5,29 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,38 Гц, 1H), 8,32 (d, J=4,85 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,29 Гц, 1H), 8,77 (d, J=7,94 Гц, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,43 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 276,9.

Пример 3. 2-(Пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с пиридин-3-илбороновой кислотой (0,078 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,04 г, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,46-7,60 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,47-8,57 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,43 - 9,35 (m, 2H), 12,40 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 247,0.

Пример 4. 2-(1-Метил-1Н-пирразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирразолом (0,133 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,03 г, выход 25%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,92 (s, 3H), 7,43 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 250,0.

Пример 5. 2-(6-Метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином (0,15 г, 0,64 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,035 г, выход 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 6,98 (d, J=8,84 Гц, 1H), 7,47 (d, J=5,58 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,37 Гц, 1H), 8,44 - 8,53 (m, 2H), 8,69 (d, J=7,91 Гц, 1H), 8,99 (d, J=2,33 Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 276,9.

Пример 6. 5-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-ол.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-олом (0,141 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-ол (0,024 г, выход 18%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,50 (d, J=9,65 Гц, 1H), 7,55 (d, J=5,83 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,30 Гц, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,30 (dd, J=9,65, 2,47 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,83 Гц, 1H), 8,65 (d, J=8,30 Гц, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,95 (brs, 1H), 12,47 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 262,9.

Пример 7. 2-(5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

Раствор 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с (5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,109 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,03 г, выход 21%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,03 (s, 3H), 7,48 (d, J=5,58 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,91 Гц, 1H), 8,39 (d, J=12,10 Гц, 1H), 8,49 (d, J=5,58 Гц, 1H), 8,71 (d, J=8,37 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 12,36 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 294,9.

Пример 8. 2-(Фуран-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с фуран-3-илбороновой кислотой (0,071 г, 0,6 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(фуран-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,051 г, выход 55%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,14 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,40-8,49 (m, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 236.

Пример 9. 2-(1Н-Пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

К раствору 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) в *n*-бутаноле (5 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,141 г, 0,64 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,313 г, 1,4 ммоль) и X-phos (0,07 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,045 г, 0,049 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток, который растворяли в воде и экстрагировали с помощью 10% метанола в DCM. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 2% метанольного раствора аммиака в DCM и получали 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (10 мг, выход 8,6%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 (d, J=5,58 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,91 Гц, 1H), 8,14 (brs, 1H), 8,40 (brs, 1H), 8,43 (d, J=5,58 Гц, 1H), 8,56 (d, J=7,91 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 13,10 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 236,0.

Пример 10. 4-(5-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с (2-морфолинопиримидин-5-ил)бороновой кислотой (0,186 г, 0,64 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 4-(5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (0,055 г, выход 48%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,70 (brs, 4H), 3,81 (brs, 4H), 7,45 (d, J=4,49 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,85 Гц, 1H), 8,47 (d, J=4,26 Гц, 1H), 8,66 (d, J=7,63 Гц, 1H), 9,16 (brs, 2H), 9,35 (brs, 1H), 12,32 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 332,9.

Пример 11. N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (0,167 г, 0,64 ммоль) в соответствии с методикой D и получали N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (0,04 г, выход 27%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,86 (d, J=4,49 Гц, 3H), 7,50 (d, J=5,83 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,08 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,08 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,39 Гц, 1H), 8,72 (dd, J=8,08, 1,35 Гц, 1H), 8,79 (d, J=8,08 Гц, 1H), 8,86 (d, J=4,94 Гц, 1H), 9,36 - 9,50 (m, 2H), 12,46 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 303,9.

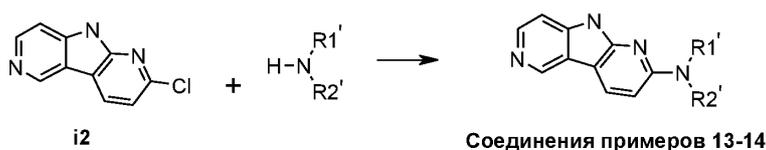
Пример 12. 3-Фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,1 г, 0,49 ммоль) вводили в реакцию с 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (0,152 г, 0,64 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 3-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин (0,013 г, выход 10%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,61 (s, 2H), 7,52 (d, J=5,61 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,08 Гц, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 8,49 (d, J=5,61 Гц, 1H), 8,61 - 8,72 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 12,41 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 279,9.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 13-14.



Пример 13. 2-(4-(Пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,07 г, 0,3 ммоль) и 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (0,084 г, 0,51 ммоль) вводили в реакцию в соответствии с методикой I и получали 2-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,023 г, выход 20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,66 - 3,80 (m, 4H), 3,83 - 4,00 (m, 4H), 6,67 (t, J = 4,71 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,98 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,39 Гц, 1H), 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,41 (d, J = 4,94 Гц, 2H) 9,10 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 332,1.

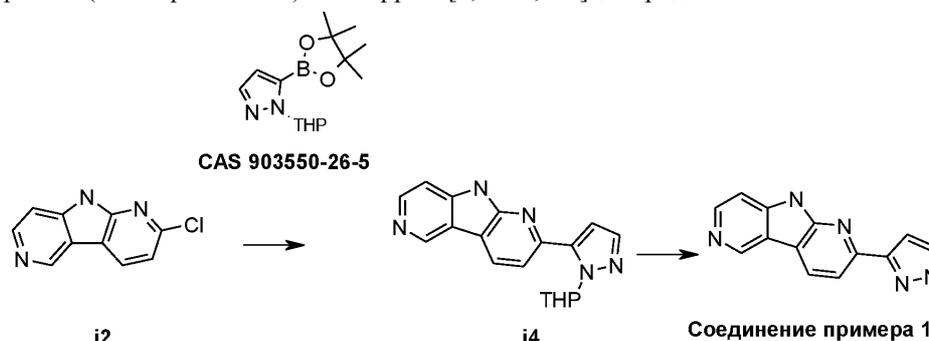
Пример 14. 2-(4-(Пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i2) (0,07 г, 0,3 ммоль) и 1-(пиридин-4-ил)пиперазин (0,084 г, 0,51 ммоль) вводили в реакцию в соответствии с методикой I и получали 2-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,010 г, выход 9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,16 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 6,80-6,87 (m, 3H), 7,32 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,16 - 32 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 331,2.

Пример 15. 2-(1Н-Пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.



2-(1-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i4).

При перемешивании суспензию 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,306 г, 1,1 ммоль), 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i2) (0,15 г, 0,7 ммоль), KF (0,17 г, 2,9 ммоль) и X-phos (0,069, 0,14 ммоль) в *n*-бутаноле (10 мл) продували аргоном в течение 15 мин и добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,067 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 4% метанола в дихлорметане, и получали 2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i4) (0,08 г, выход 34%).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 320.

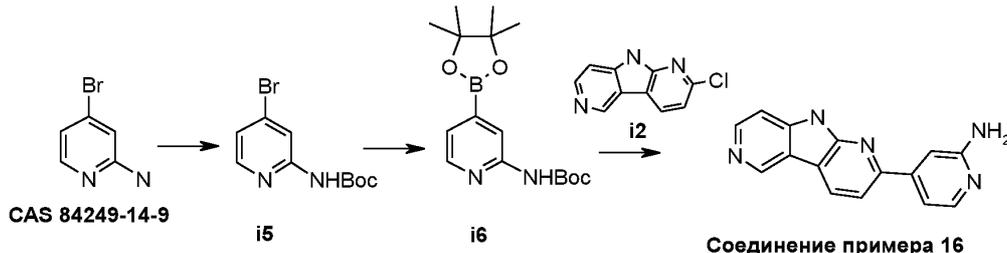
2-(1Н-Пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (соединение примера 15).

2-(1-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i4) (0,08 г, 0,25 ммоль) охлаждали до 0°C и добавляли смесь диоксан/HCl (2 мл; 4М раствор HCl в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и получали соль искомого продукта с HCl, которую дополнительно пропускали через колонку Strata, и получали искомое соединение в виде свободного амина, которое затем очищали путем растирания с ацетонитрилом и метанолом, и получали 2-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,016 г, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,91 (d, J=2,21 Гц, 1H), 7,46 (d, J=5,29 Гц, 1H), 7,79 (brs, 1H), 7,93 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J=7,94 Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,26 (brs, 1H), 13,18 (brs, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 236,0.

Пример 16. 4-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин.



трет-Бутил-(4-бромпиридин-2-ил)карбамат (i5).

При перемешивании к раствору 4-бромпиридин-2-амина (1 г, 5,7 ммоль) в *n*-бутаноле (15 мл) добавляли *tert*-бутил-карбодиимид (1,7 мл, 6,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-(4-бромпиридин-2-ил)карбамат (i5) (1,4 г, выход 89%).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 273.

трет-Бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (i6).

При перемешивании суспензию трет-бутил-(4-бромпиридин-2-ил)карбамата (i5) (0,5 г, 1,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,4 г, 5,5 ммоль), ацетата калия (0,541 г, 5,5 ммоль) в DMSO (8 мл) продували аргоном в течение 15 мин и добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,15 г, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 85°C в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 0,2 М раствором HCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (i6) (1,5 г, неочищенный), соединение использовали в следующей реакции без обработки.

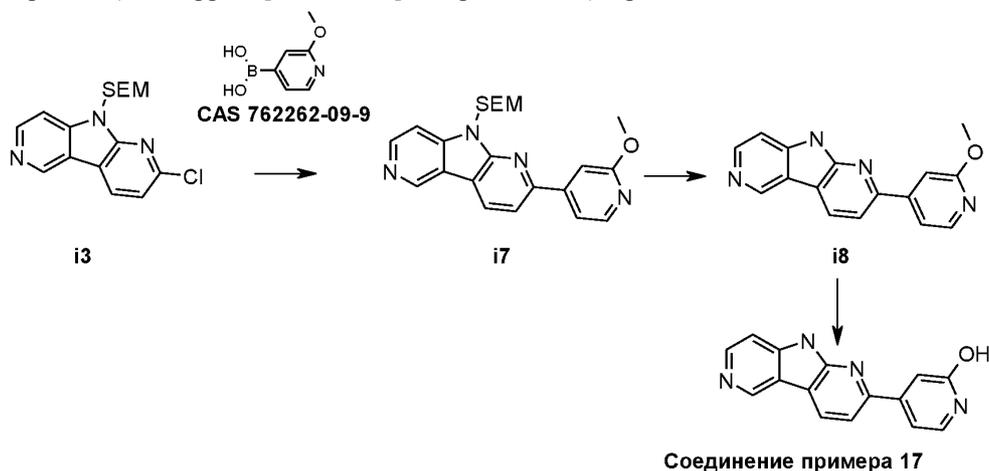
4-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин (соединение примера 16).

При перемешивании к суспензии 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i2) (0,15 г, 0,73 ммоль) в THF (13,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (i6) (0,945 г, 2,9 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,72 г, 2,2 ммоль) и через реакционную смесь пропускали аргон в течение 15 мин. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,06 г, 0,07 ммоль) и через реакционную смесь пропускали аргон в течение еще 15 мин. Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После нагревания в течение 16 ч ЖХМС показывала наличие соединения, обладающего массой, соответствующей соединению, из которого удалена защитная группа *Boc*. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью 10% метанола в дихлорметане и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 4-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин в виде бисформата (0,013 г, выход 7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,06 (brs, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=5,73 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,94 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=5,29 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H, бисформат), 8,50 (d, *J*=5,7 Гц, 1H), 8,72 (d, *J*=7,94 Гц, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,4 (brs, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 262.

Пример 17. 4-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-ол.



Соединение примера 17

2-(2-Метоксипиридин-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i7).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,15 г, 0,45 ммоль) вводили в реакцию с (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислотой (0,108 г, 0,66 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i7) (0,085 г, выход 47%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,20 (s, 9H), 0,90 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,60 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 7,78 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 407,00.

2-(2-Метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

Удаление защитной группы SEM из 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i7) (0,07 г, 0,17 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i8) (0,035 г, выход 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 7,50 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 277,00.

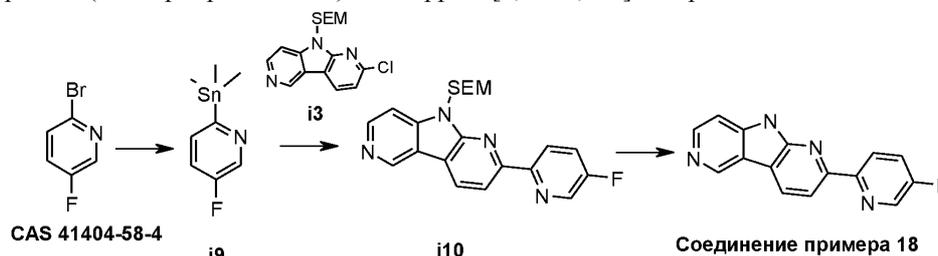
4-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-ол (соединение примера 17).

При перемешивании раствор 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i8) (0,03 г, 0,1 ммоль) в HBr (4 мл) нагревали при 120°C в течение 30 мин. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь подщелачивали до pH 9 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме и промывали ацетонитрилом и *n*-пентаном. Неочищенный продукт очищали на колонке Strata и получали 4-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-ол (0,014 г, выход 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,98 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,99 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 263,15.

Пример 18. 2-(5-Фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.



5-Фтор-2-(триметилстаннил)пиридин (i9).

При перемешивании к раствору 2-бром-5-фторпиридина (0,6 г, 3,40 ммоль) в ДМЭ (60 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,196 г, 0,17 ммоль) и гексаметилдиолово (1,11 г, 3,40 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки, без какой-либо дополнительной очистки и характеристики.

2-(5-Фторпиридин-2-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i10).

При перемешивании к раствору 5-фтор-2-(триметилстаннил)пиридина (i9) (0,6 г, 3,60 ммоль) в ДМЭ (60 мл) добавляли 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,4 г, 1,2 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,069 г, 0,06 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i10) (0,32 г, выход 68%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,24 (m, 9H), 0,88 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,61 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,79 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,56-8,78 (m, 3H), 8,81 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 9,46 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 395,36.

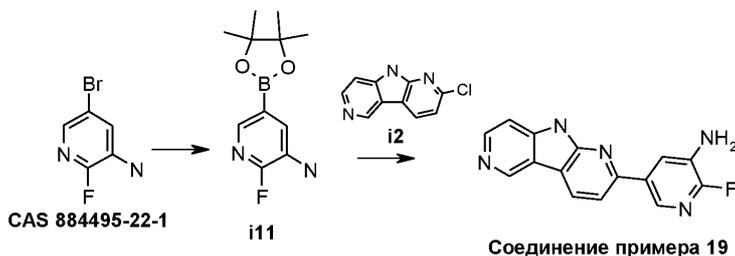
2-(5-Фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (соединение примера 18).

Удаление защитной группы SEM из 2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i10) (0,15 г, 0,38 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(5-фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,045 г, выход 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (d, J=5,29 Гц, 1H), 7,92 (t, J=8,16 Гц, 1H), 8,34 (d, J=8,38 Гц, 1H), 8,48 - 8,57 (m, 2H), 8,69 - 8,80 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 12,38 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 265,15.

Пример 19. 2-Фтор-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин.



2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (i11).

При перемешивании к суспензии 5-бром-2-фторпиридин-3-амина (0,5 г, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,66 г, 6,5 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,12 г, 6,5 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,155 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь дополнительно продували аргоном в течение 15 мин и нагревали при 100°C в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (i11), который использовали без обработки, без какой-либо очистки и характеристики (0,62 г, неочищенный).

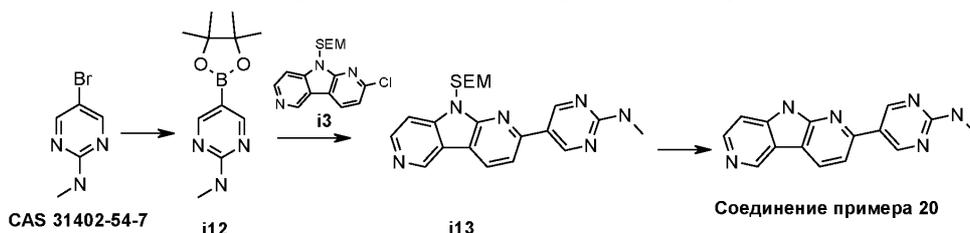
2-Фтор-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин (соединение примера 19).

При перемешивании к суспензии 2-хлор-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i2) (0,150 г, 0,73 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (6 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (i11) (1,05 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,234 г, 1,1 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,033 г, 0,036 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 10 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь адсорбировали на силикагеле (230-400 меш) и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием CombiFlash (колонка 4 г) и с использованием 8% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-фтор-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин (0,007 г, выход 3%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,14 (t, J = 1,6, 2,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 280,00.

Пример 20. N-Метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.



N-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (i12).

При перемешивании к раствору 5-бром-N-метилпиримидин-2-амина (0,5 г, 2,65 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколято)дифторборат (0,81 г, 3,19 ммоль) и KOAc (0,39 г, 3,97 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,19 г, 0,26 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 5 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (i12) (0,5 г, 82%).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 236.

N-Метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (i13).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,3 г, 0,89 ммоль) вводили в реакцию с N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (i12) (0,274 г, 1,16 ммоль) в соответствии с методикой D и получали N-метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (i13) (0,204 г, выход 55%).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 407,0.

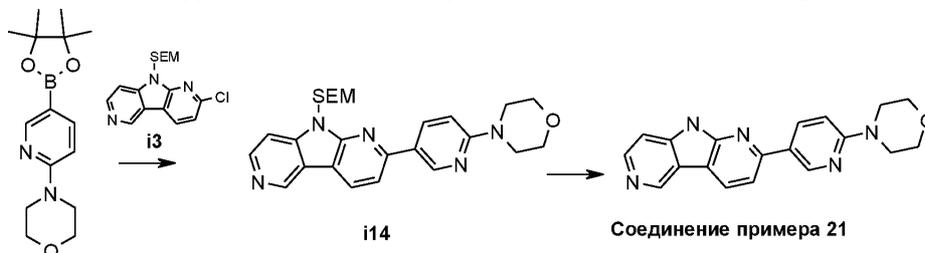
N-Метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение примера 20).

Удаление защитной группы SEM из N-метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амина (i13) (0,2 г, 0,492 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (0,06 г, выход 44%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,89 (d,  $J=4,77$  Гц, 3H), 7,37 - 7,55 (m, 2H), 7,83 (d,  $J=8,24$  Гц, 1H), 8,46 (d,  $J=5,64$  Гц, 1H), 8,64 (d,  $J=8,24$  Гц, 1H), 9,08 (brs, 2H), 9,34 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 277,00.

Пример 21. 4-(5-(9H-Пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин.



CAS 485799-04-0

4-(5-(9-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (i14).

При перемешивании к раствору 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i3) (0,2 г, 0,6 ммоль) в н-бутаноле (6 мл) добавляли 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (0,226 г, 0,78 ммоль) и KF (0,139 г, 2,4 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba}_3)_2$  (0,055 г, 0,06 ммоль) и Xantphos (0,057 г, 0,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230:400 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (i14) (0,16 г, 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,19 (s, 9H), 0,88 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 3,52-3,62 (m, 6H), 3,72 -3,77 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 6,98 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,42 (dd,  $J = 9,0, 1,9$  Гц, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,67 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 462,00.

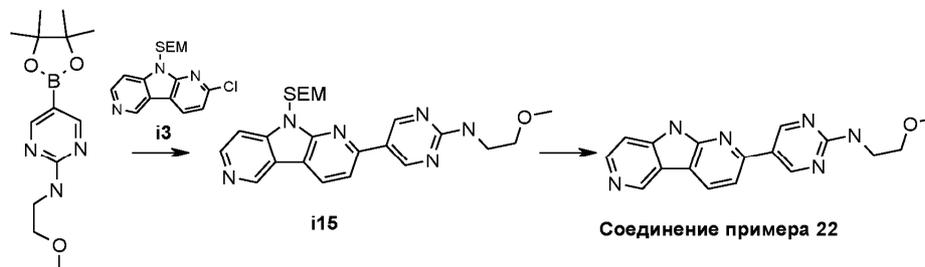
4-(5-(9H-Пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (соединение примера 21).

Удаление защитной группы SEM из 4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолина (i14) (0,16 г, 0,334 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 4-(5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (0,04 г, выход 35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,57 (brs, 4H), 3,73 (brs, 4H), 6,98 (d,  $J=8,38$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=5,73$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=8,38$  Гц, 1H), 8,35 (d,  $J=8,82$  Гц, 1H), 8,46 (d,  $J=4,85$  Гц, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H), 8,97 (brs, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,24 (brs, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 332.

Пример 22. N-(2-Метоксиэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.



CAS 1202805-24-0

N-(2-Метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (i15).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,2 г, 0,6 ммоль) вводили в реакцию с N-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (0,218 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой G и получали N-(2-метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (i15) (0,1 г, выход 37%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,19 (s, 9H), 0,80-0,93 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,44-3,64 (m, 6H), 5,96 (s, 2H), 7,59 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,51-8,60 (m, 1H), 8,69 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

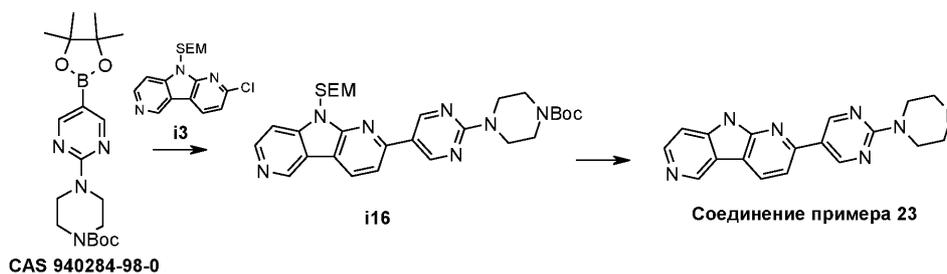
N-(2-Метоксиэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение примера 22).

Удаление защитной группы SEM из N-(2-метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амина (i15) (0,1 г, 0,22 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-(2-метоксиэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (0,04 г, выход 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 3,28 (s, 3H), 3,51 (brs, 4H), 7,45 (d, J=5,26 Гц, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,83 (d, J=7,89 Гц, 1H), 8,46 (d, J=5,26 Гц, 1H), 8,64 (d, J=7,89 Гц, 1H), 9,07 (brs, 2H), 9,34 (brs, 1H), 12,26 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1) $^+$ : 321,20.

Пример 23. 2-(2-(Пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин.



трет-Бутил-4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (i16).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,2 г, 0,6 ммоль) вводили в реакцию с трет-бутил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (0,24 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой G и получали трет-бутил-4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (i16) (0,16 г, выход 47%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -0,18 (s, 9H), 0,84 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 1,07 (s, 9H), 3,46 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 3,63 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 6,02 (s, 2H), 7,95 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,28 (s, 2H), 9,55 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1) $^+$ : 562,50.

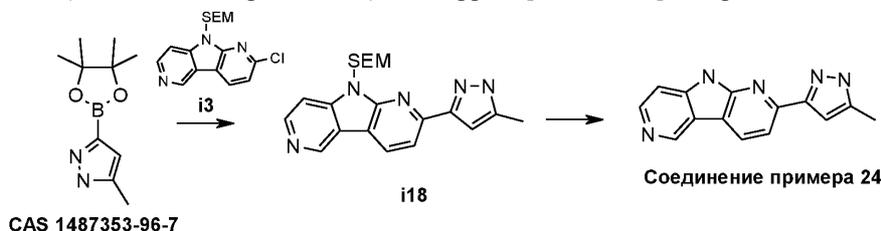
2-(2-(Пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (соединение примера 23).

Удаление защитной группы SEM из трет-бутил-4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (i16) (0,16 г, 0,284 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (0,06 г, выход 63%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,18 - 1,37 (m, 1H), 2,85 (brs, 4H), 3,82 (brs, 4H), 7,45 (d, J=5,73 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8,47 (d, J=5,73 Гц, 1H), 8,66 (d, J=7,94 Гц, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 12,31 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1) $^+$ : 332,10.

Пример 24. 2-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин.



2-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i18).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,2 г, 0,6 ммоль) вводили в реакцию с 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (0,162 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой G и получали 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i18) (0,1 г, выход 44%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,18 (s, 9H), 0,81-0,96 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,59 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,76 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 5,6 Гц, 1H),

8,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 9,38 (s, 1H), 12,77 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 380,05.

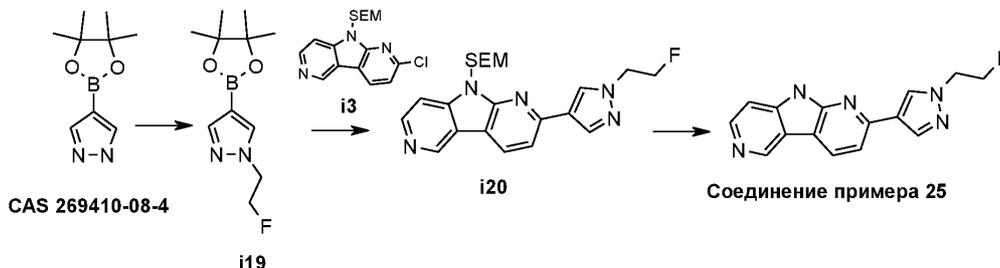
2-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (соединение примера 24).

Удаление защитной группы SEM из 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i18) (0,1 г, 0,26 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (0,04 г, выход 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,29 (brs, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (brs, 1H), 8,44 (d, J = 5,26 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 7,02 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 12,80 (brs, 1H), 13,00 (brs).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 250,10.

Пример 25. 1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин.



1-(2-Фторэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (i19).

При перемешивании к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,2 г, 1,03 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C добавляли NaH (0,037 г, 1,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 1-фтор-2-йодэтан (0,197 г, 1,13 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 1-(2-фторэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (i19) (0,21 г, 85%), который использовали в следующей реакции без обработки и без какой-либо очистки.

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 241,00.

2-(1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i20).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,2 г, 0,60 ммоль) вводили в реакцию с 1-(2-фторэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (i19) (0,187 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i20) (0,1 г, выход 41%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,18 (s, 9H), 0,81-0,92 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,77 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 4,89 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,36 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 412,00.

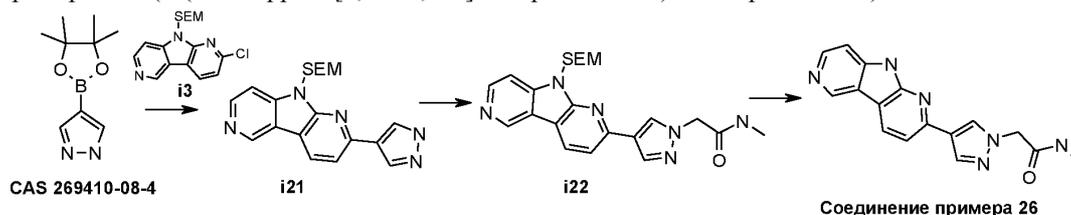
1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (соединение примера 25).

Удаление защитной группы SEM из (1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i20) (0,1 г, 0,243 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (0,04 г, выход 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,44 - 4,61 (m, 2H), 4,71 - 4,95 (m, 2H), 7,43 (d, J = 4,34 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,80 Гц, 1H), 8,15 (brs, 1H), 8,38 - 8,48 (m, 2H), 8,58 (d, J = 7,80 Гц, 1H), 9,30 (brs, 1H), 12,17 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 282,00.

Пример 26. 2-(4-(9H-Пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид.



2-(1H-Пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i21).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i3) (0,2 г, 0,60 ммоль) вводили в реакцию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (0,153 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)ме-

тил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i21) (0,5 г, выход 91%), который использовали на следующей стадии без обработки и без очистки.

МС (ESI)  $m/e$  (M+1)<sup>+</sup>: 366,00.

N-Метил-2-(4-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамид (i22).

При перемешивании к раствору 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i21) (0,5 г, 1,36 ммоль) и 2-бром-N-метилацетамида (0,249 г, 1,64 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,567 г, 4,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали N-метил-2-(4-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамид (i22) (0,12 г, выход 20%).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1)<sup>+</sup>: 437,00.

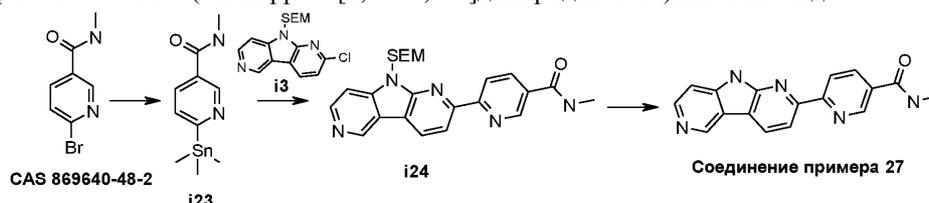
2-(4-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид (соединение примера 26).

Удаление защитной группы SEM из N-метил-2-(4-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамида (i22) (0,1 г, 0,229 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(4-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид (0,02 г, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,64 (d, J=4,62 Гц, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,44 (d, J=5,09 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,32 Гц, 1H), 8,05 (d, J=3,70 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (brs, 1H), 8,58 (d, J=7,86 Гц, 1H), 9,31 (brs, 1H), 12,21 (brs, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1)<sup>+</sup>: 307,00.

Пример 27. N-Метил-6-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамид.



N-Метил-6-(триметилстаннил)никотинамид (i23).

При перемешивании к раствору 6-бром-N-метилникотинамида (0,35 г, 1,6 ммоль) в ДМЭ (20 мл) добавляли гексаметилдиолово (0,586 г, 1,79 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,095 г, 0,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции получали N-метил-6-(триметилстаннил)никотинамид (i23), который использовали на следующей стадии без обработки и без дополнительной очистки.

ЖХМС (M+1): 301,00.

N-Метил-6-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамид (i24).

При перемешивании раствор 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i3) (0,3 г, 0,9 ммоль) и N-метил-6-(триметилстаннил)никотинамида (i23) (0,484 г, 1,62 ммоль) в ДМЭ (20 мл) продували аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,058 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали N-метил-6-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамид (i24) (0,17 г, выход 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -0,20 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 2,83 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 3,63 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,03 (s, 2H), 7,80 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,59-8,59 (m, 3H), 8,84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,13 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,48 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1)<sup>+</sup>: 434,00.

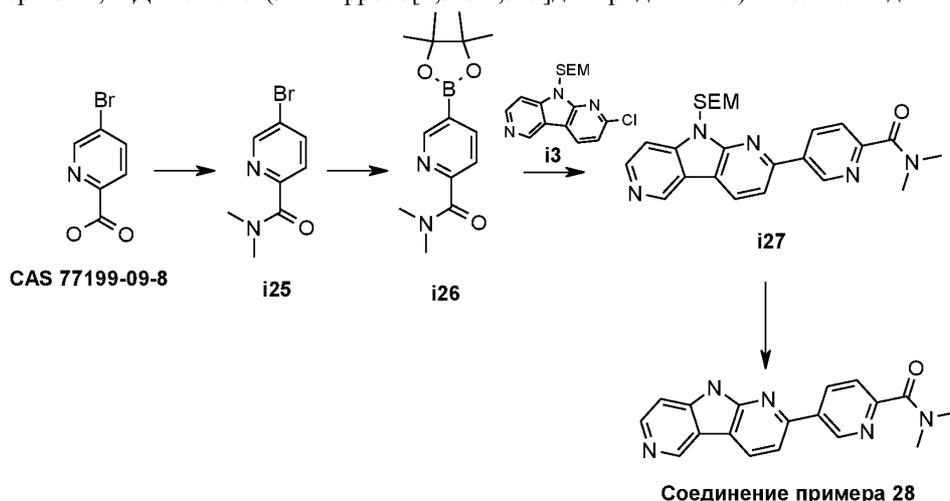
N-Метил-6-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамид (соединение примера 27).

Удаление защитной группы SEM из N-метил-6-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамида (i24) (0,2 г, 0,46 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-метил-6-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)никотинамид (0,075 г, выход 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,01 (s, 3H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 8,43 - 8,51 (m, 2H), 8,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 9,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,32 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 304,15.

Пример 28. N,N-Диметил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид.



5-Бром-N,N-диметилпиколинамид (i25).

При перемешивании к раствору 5-бромпиколиновой кислоты (1 г, 4,95 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DMF (0,1 мл) и оксалилхлорид (0,817 г, 6,43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток, к которому добавляли DCM и триметиламин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли диметиламин (1,11 г, 24,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 5-бром-N,N-диметилпиколинамид (i25) (1,2 г, неочищенный).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,86 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H).

N,N-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i26).

5-Бром-N,N-диметилпиколинамид (i25) (0,6 г, 2,62 ммоль) вводили в реакцию с бис(пинаколято)дибором (0,731 г, 2,88 ммоль) в соответствии с методикой Н и получали N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i26) (0,8 г, количественный выход).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 277,05.

N,N-Диметил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i27).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,23 г, 0,69 ммоль) вводили в реакцию с N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (i26) (0,386 г, 1,38 ммоль) в соответствии с методикой С и получали N,N-диметил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i27) (0,12 г, выход 39%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -0,21 (s, 9H), 0,81-0,94 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,57-3,67 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,69-7,82 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,58-8,65 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 9,44-9,51 (m, 2H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 448,00.

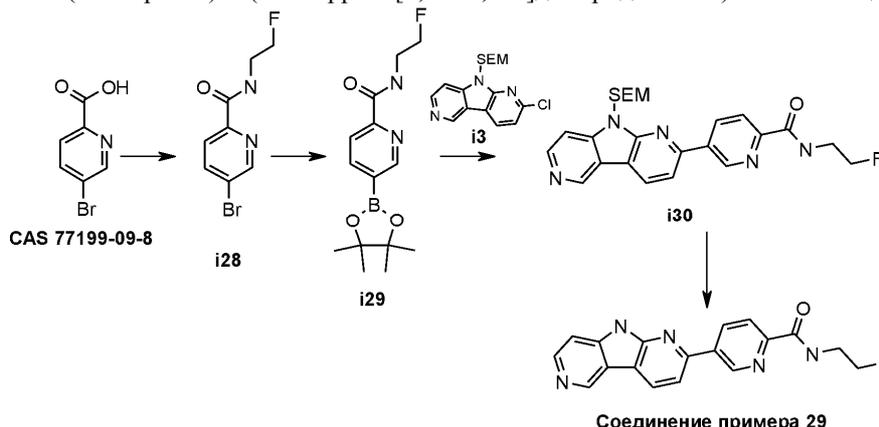
N,N-Диметил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (соединение примера 28).

Удаление защитной группы SEM из N,N-диметил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамида (i27) (0,12 г, 0,27 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N,N-диметил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (0,03 г, выход 36%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 3,10 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 7,58 (d, J=5,70 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,89 Гц, 1H), 7,96 - 8,04 (m, 1H), 8,48 (d, J=5,70 Гц, 1H), 8,71 (d, J=7,89 Гц, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,40 (d, J=1,75 Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 318,15.

Пример 29. N-(2-Фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид.



Соединение примера 29

5-Бром-N-(2-фторэтил)пиколинамид (i28).

При перемешивании к раствору 5-бромпиколиновой кислоты (1 г, 4,9 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли DMF (0,1 мл) и оксалилхлорид (0,81 г, 7,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (6 мл) и добавляли TEA (1,48 г, 14,7 ммоль), затем при 0°C по каплям добавляли 2-фторэтанамин (0,37 г, 5,9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 5-бром-N-(2-фторэтил)пиколинамид (i28) (1,1 г, выход 87%).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 248,85.

N-(2-Фторэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i29).

5-Бром-N-(2-фторэтил)пиколинамид (i28) вводили в реакцию с бис(пинаколято)дибором (0,339 г, 1,33 ммоль) в соответствии с методикой Н и получали N-(2-фторэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i29) (0,6 г), который использовали в следующей реакции без обработки.

N-(2-Фторэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i30).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,2 г, 0,60 ммоль) вводили в реакцию с N-(2-фторэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (i29) (0,229 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой С и получали N-(2-фторэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i30) (0,07 г, выход 25%).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 466.

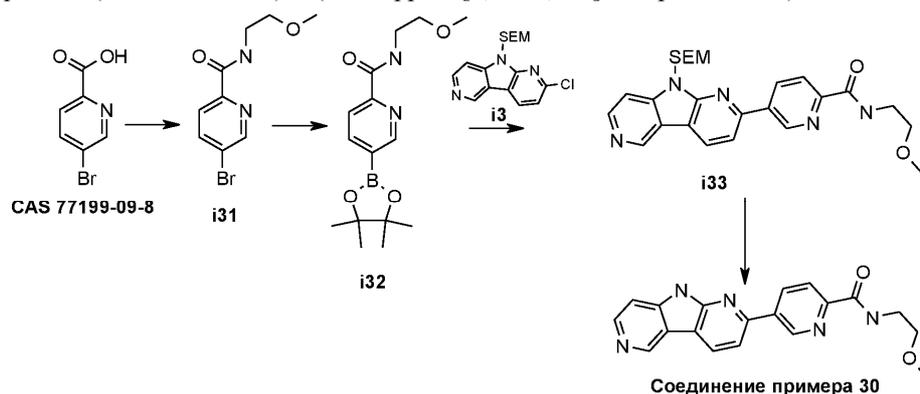
N-(2-Фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (соединение примера 29).

Удаление защитной группы SEM из N-(2-фторэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамида (i30) (0,09 г, 0,193 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-(2-фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (0,027 г, выход 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,61 (t, J=5,06 Гц, 1H), 3,67 (t, J=5,06 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,06 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,25 Гц, 1H), 7,56 (d, J=5,06 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,78 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,56 Гц, 1H), 8,48 (d, J=5,45 Гц, 1H), 8,69 (dd, J=7,98, 2,14 Гц, 1H), 8,77 (d, J=7,79 Гц, 1H), 9,00 (m, 1H), 9,41 (s, 2H), 12,45 (brs, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 336.

Пример 30. N-(2-Метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид.



5-Бром-N-(2-метоксиэтил)пиколинамид (i31).

При перемешивании к раствору 5-бромпиколиновой кислоты (1 г, 4,95 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2-метоксиэтанамин (0,446 г, 5,9 ммоль) и пиридин (1,95 г, 24,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем при такой же температур добавляли POCl<sub>3</sub> (3,79 г, 24,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 5-бром-N-(2-метоксиэтил)пиколинамид (i31) (1,2 г, выход 93%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,29 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 4H), 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+2)<sup>+</sup>: 261,00.

N-(2-Метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i32).

5-Бром-N-(2-метоксиэтил)пиколинамид (i31) (0,4 г, 1,54 ммоль) вводили в реакцию с бис(пинаколято)дифтором (0,431 г, 1,69 ммоль) в соответствии с методикой Н и получали N-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i32) (0,5 г, количественный выход), который использовали в следующей реакции без обработки.

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 306,95.

N-(2-Метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i33).

N-(2-Метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (i32) (0,422 г, 1,337 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридином (i3) (0,23 г, 0,69 ммоль) в соответствии с методикой С и получали N-(2-метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i33) (0,24 г, выход 73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,21 (s, 9H), 0,87 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 3,22-3,34 (m, 4H), 3,48-3,55 (m, 4H), 3,63 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,79 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 8,62 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,88-8,79 (m, 1H), 8,82-8,85 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 478,00.

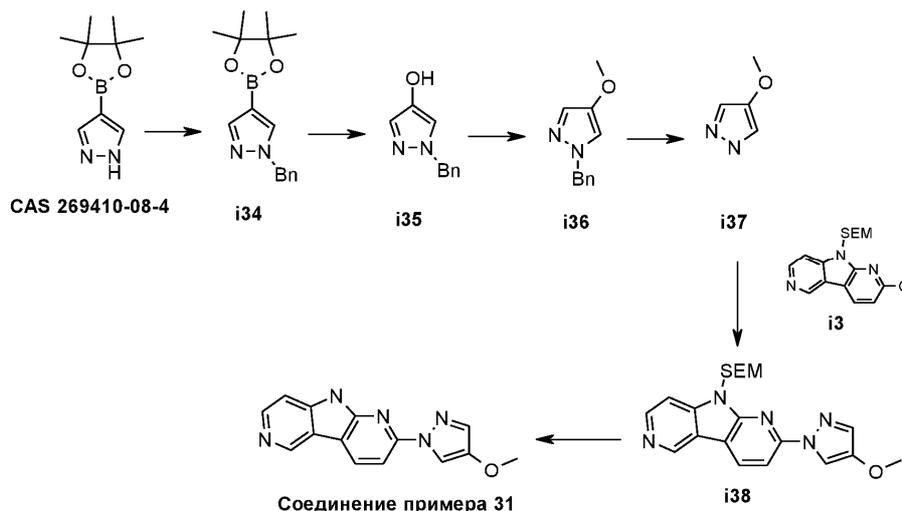
N-(2-Метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (соединение примера 30).

Удаление защитной группы SEM из N-(2-метоксиэтил)-5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамида (i33) (0,24 г, 0,50 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-(2-метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (0,12 г, выход 69%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,29 (s, 3H), 3,44 - 3,60 (m, 4H), 7,52 (d, J=5,77 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,99 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,43 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,32 Гц, 1H), 8,69 - 8,85 (m, 3H), 9,43 (d, J=3,99 Гц, 2H), 12,50 (brs, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 348,00.

Пример 31. 2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.



1-Бензил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (i34).

При перемешивании к раствору 4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (3,0 г, 15,46 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли NaH (0,408 г, 17,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем при такой же температуре добавляли бензилбромид (2,9 г, 17,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой и 2М раствором HCl значение pH устанавливали равным 7. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 8% этилацетата в н-гексанах в качестве элюента и получали 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (i34) (2,6 г, выход 59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,24 (s, 12H), 5,33 (s, 2H), 7,38-7,20 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).  
МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 285,00.

1-Бензил-1Н-пиразол-4-ол (i35).

При перемешивании к раствору 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (i34) (2,58 г, 9,08 ммоль) в THF (25 мл) добавляли NaOH (0,726 г, 18,16 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,617 г, 18,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 10% этилацетата в н-гексанах в качестве элюента и получали 1-бензил-1Н-пиразол-4-ол (i35) (0,28 г, выход 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,13 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 8,39 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 174,90.

1-Бензил-4-метокси-1Н-пиразол (i36).

При перемешивании к раствору 1-бензил-1Н-пиразол-4-ола (i35) (0,26 г, 1,51 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли MeI (0,3 г, 2,11 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,685 г, 2,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 1-бензил-4-метокси-1Н-пиразол (i36) (0,22 г, выход 79%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,64 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,38 - 7,54 (m, 7H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 189,00.

4-Метокси-1Н-пиразол (i37).

При перемешивании к раствору 1-бензил-4-метокси-1Н-пиразола (i36) (0,22 г, 1,17 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 1М раствор HCl (3 мл) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,22 г) и реакционную смесь перемешивали в автоклаве в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 8 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на основном оксиде алюминия с использованием 3% метанольного раствора аммиака в дихлорметане в ка-

честве элюента и получали 4-метокси-1Н-пиразол (i37) (0,09 г, выход 78%).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 99,00.

2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i38).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,25 г, 0,75 ммоль) и 4-метокси-1Н-пиразол (137) (0,088 г, 0,9 ммоль) вводили в реакцию в соответствии с методикой J и получали 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (138) (0,168 г, выход 57%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -0,21 (s, 9H), 0,86 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 8,3 Гц, 2H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 396,00.

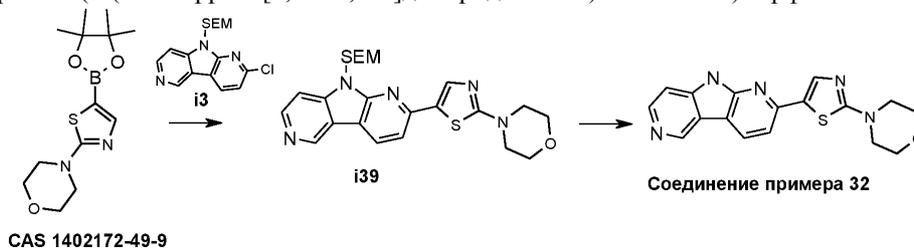
2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (соединение примера 31).

Удаление защитной группы SEM из 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i38) (0,16 г, 0,40 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,023 г, выход 21%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,83 (s, 3H), 7,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 266,00.

Пример 32. 4-(5-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолин.



4-(5-(9-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолин (i39).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i3) (0,2 г, 0,60 ммоль) вводили в реакцию с 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол-2-ил)морфолином (0,23 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолин (i39) (0,11 г, выход 39%).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 467,65.

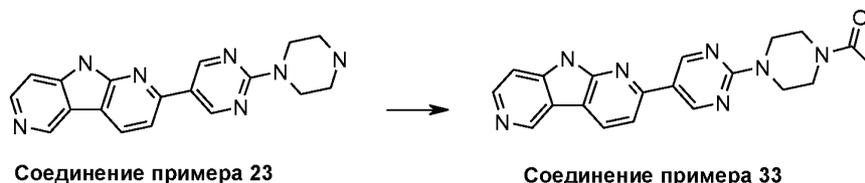
4-(5-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолин (соединение примера 32).

Удаление защитной группы SEM из 4-(5-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолина (i39) (0,1 г, 0,21 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 4-(5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)морфолин (0,03 г, выход 42%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,49 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 7,42 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 338,00.

Пример 33. 1-(4-(5-(9Н-Пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.



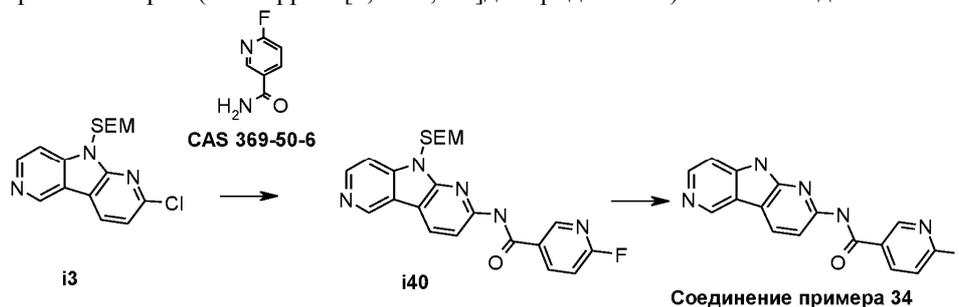
При перемешивании к раствору 2-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (соединение примера 23) (0,07 г, 0,211 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли ТЕА (0,063 г, 0,633 ммоль), затем ацетилхлорид (0,009 г, 0,169 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью 10% метанола в дихлорметане. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 1-(4-(5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-

ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (0,015 г, выход 19%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,07 (s, 3H), 3,62-3,44 (m, 4H), 3,89-3,82 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,70 - 8,62 (m, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 374,00.

Пример 34. 6-Фтор-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид.



6-Фтор-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (i40).

При перемешивании суспензию 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i3) (0,1 г, 0,30 ммоль), 6-фторникотинамида (0,05 г, 0,36 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,19 г, 0,60 ммоль) в диоксане (5 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли предварительный катализатор BrettPhos (0,035 г, 0,045 ммоль) и продували аргоном в течение еще 15 мин. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 6-фтор-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (i40) (0,1 г, выход 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -0,15 (s, 9H), 0,83-0,86 (m, 2H), 3,52-3,69 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,71 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,87 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,27 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 438,45.

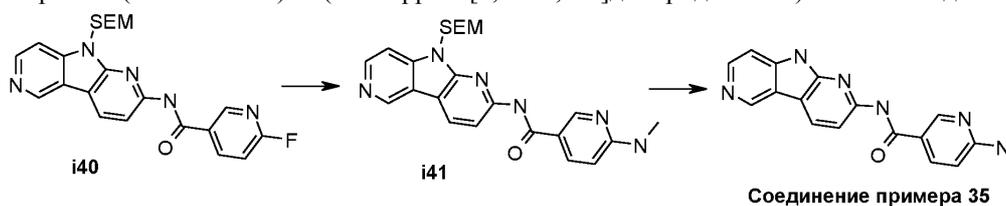
6-Фтор-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (соединение примера 34).

Удаление защитной группы SEM из 6-фтор-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамида (i40) (0,1 г, 0,23 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 6-фтор-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (0,04 г, выход 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,98-8,25 (m, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,52-8,73 (m, 2H), 8,88 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 12,03 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 308,15.

Пример 35. 6-(Метиламино)-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид.



6-(Метиламино)-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (i41).

Раствор 6-фтор-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамида (i40) (0,1 г, 0,23 ммоль) в 2М растворе метиламина в THF (5 мл) при перемешивании нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 4% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 6-(метиламино)-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (i41) (0,07 г, выход 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -0,15 (s, 9H), 0,79-0,89 (m, 2H), 2,85 (d,  $J = 4,8$  Гц, 3H), 3,57 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 8,64 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 449,50.

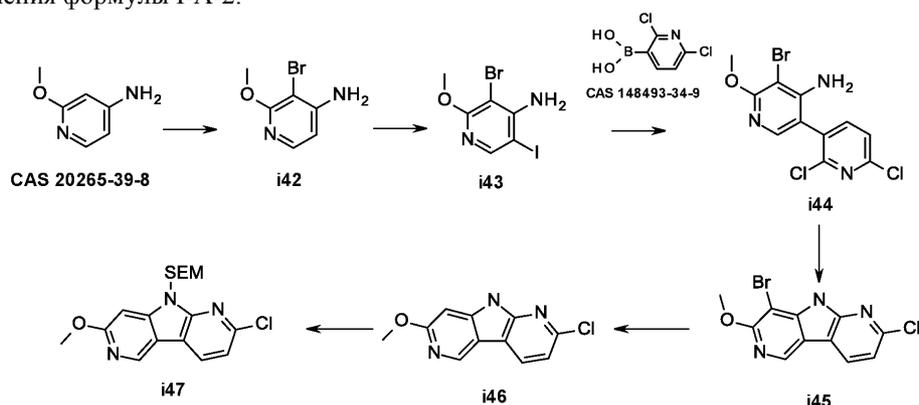
6-(Метиламино)-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (соединение примера 35).

Удаление защитной группы SEM из 6-(метиламино)-N-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамида (i41) (0,07 г, 0,16 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 6-(метиламино)-N-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)никотинамид (0,019 г, выход 37%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,85 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 6,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 319,00.

Соединения формулы I-A-2.



3-Бром-2-метоксипиридин-4-амин (i42).

При перемешивании к раствору 2-метоксипиридин-4-амина (2 г, 16 ммоль) в DCM (114 мл) при 0°C медленно добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (2,87 г, 16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 15% этилацетата в н-гексанах в качестве элюента и получали 3-бром-2-метоксипиридин-4-амин (i42) (2,9 г, выход 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,97 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,29 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 203.

3-Бром-5-йод-2-метоксипиридин-4-амин (i43).

При перемешивании к раствору 3-бром-2-метоксипиридин-4-амина (i42) (2,9 г, 14,3 ммоль) в ацетонитриле (122 мл) и уксусной кислоты (3 мл) добавляли NIS (N-йодсукцинамид) (3,55 г, 15,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 10% этилацетата в н-гексанах в качестве элюента и получали 3-бром-5-йод-2-метоксипиридин-4-амин (i43) (4,6 г, выход 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,82 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 8,05 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 330,95.

5-Бром-2',6'-дихлор-6-метокси-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i44).

3-Бром-5-йод-2-метоксипиридин-4-амин (i43) (1 г, 3,0 ммоль) вводили в реакцию с (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,7 г, 3,6 ммоль) в соответствии с методикой A и получали 5-бром-2',6'-дихлор-6-метокси-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i44) (0,39 г, 38%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,87 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 330,95.

8-Бром-2-хлор-7-метокси-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i45).

Циклизацию 5-бром-2',6'-дихлор-6-метокси-[3,3'-бипиридин]-4-амина (i44) (0,38 г, 1,08 ммоль) проводили в соответствии с методикой B и получали 8-бром-2-хлор-7-метокси-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин (i45) (0,27 г, выход 87%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+2$ )<sup>+</sup>: 314,10.

2-Хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46).

При перемешивании к раствору 8-бром-2-хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридина (i45) (0,26 г, 0,83 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4,5 мл : 0,5 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,263, 2,4 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,135 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,045 г, выход 22%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,93 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 234,00.

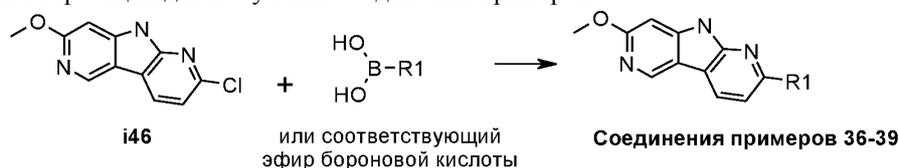
2-Хлор-7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i47).

Введение защитной группы SEM в 2-хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,14 г, 0,6 ммоль) проводили в соответствии с методикой E и получали 2-хлор-7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i47) (0,17 г, выход 78%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -0,14 (s, 9H), 0,83 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 363,90.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 36-39.



Пример 36. 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,04 г, 0,17 ммоль) вводили в реакцию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,04 г, 0,28 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,024 г, выход 49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,55-8,74 (m, 2H), 8,99 (s, 2H), 12,10 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 295.

Пример 37. 5-(7-Метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилпиколинамид.

2-Хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,055 г, 0,23 ммоль) вводили в реакцию с N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (0,074 г, 0,28 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилпиколинамид (0,042 г, выход 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,82 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,68 - 8,55 (m, 2H), 8,79 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,36 - 9,30 (m, 1H), 12,11 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 334,00.

Пример 38. 7-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин:

2-Хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,07 г, 0,30 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,094 г, 0,45 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 7-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,039 г, выход 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,91 (s, 6H), 6,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 280,15.

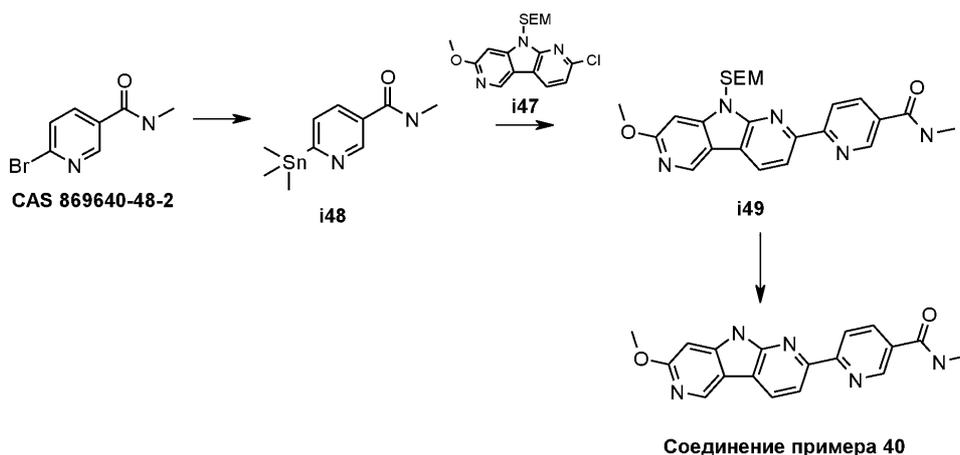
Пример 39. 4-(5-(7-Метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин.

2-Хлор-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i46) (0,06 г, 0,257 ммоль) вводили в реакцию с 4-(5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолином (0,107 г, 0,386 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 4-(5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)морфолин (0,061 г, выход 65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,80-3,70 (m, 8H), 3,92 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 12,03 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 363,00.

Пример 40. 6-(7-Метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамид.



N-Метил-6-(триметилстаннил)никотинамид (i48).

При перемешивании к раствору 6-бром-N-метилникотинамида (0,2 г, 1,16 ммоль) в ДМЭ (15 мл) добавляли гексаметилдиолово (0,459 г, 1,4 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,067 г, 0,057 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь использовали на следующей стадии без какой-либо обработки и анализа.

6-(7-Метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамид (i49).

Раствор N-метил-6-(триметилстаннил)никотинамида (i48) (0,346 г, 1,16 ммоль) и 2-хлор-7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i47) (0,16 г, 0,44 ммоль) в ДМЭ (15 мл) при перемешивании дегазировали аргоном в течение 10 мин и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230:400 меш) с использованием 3% метанола в DCM и получали 6-(7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамид (i49) (0,2 г, выход 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,19 (s, 9H), 0,88 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,85 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 3,63 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 - 8,59 (m, 3H), 9,06 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 464,00.

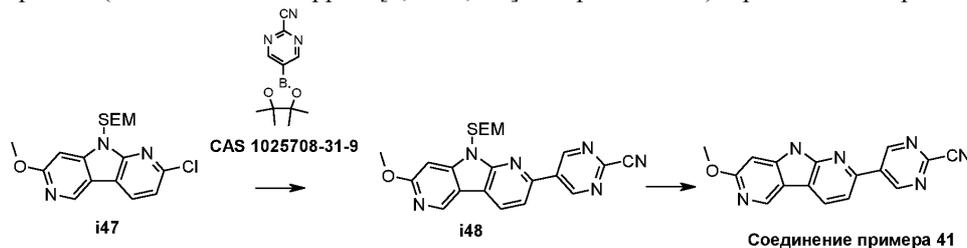
6-(7-Метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамид (соединение примера 40).

При перемешивании к раствору 6-(7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамида (i49) (0,1 г, 0,215 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C добавляли TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (4 мл) и гидроксиде аммония (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь фильтровали. Твердое вещество промывали ацетонитрилом (4 мл) и пентаном (10 мл) и сушили в вакууме и получали 6-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилникотинамид (0,023 г, 32%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,84 (brs, 3H), 3,94 (brs, 3H), 6,74 (s, 1H), 8,32-8,35 (m, 5H), 9,02 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 334,00.

Пример 41. 5-(7-Метокси-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил.



5-(7-Метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил (i48).

При перемешивании к раствору 2-хлор-7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-

пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридина (i47) (0,17 г, 0,468 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-карбонитрила (0,162 г, 0,702 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли KF (0,135 г, 2,341 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,043 г, 0,046 ммоль) и X-phos (0,067 г, 0,14 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230:400 меш) с использованием 0,5% метанола в DCM и получали 5-(7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил (i48) (0,09 г, выход 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,18 (s, 9H), 0,86 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,62 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,80 (s, 2H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 433,05.

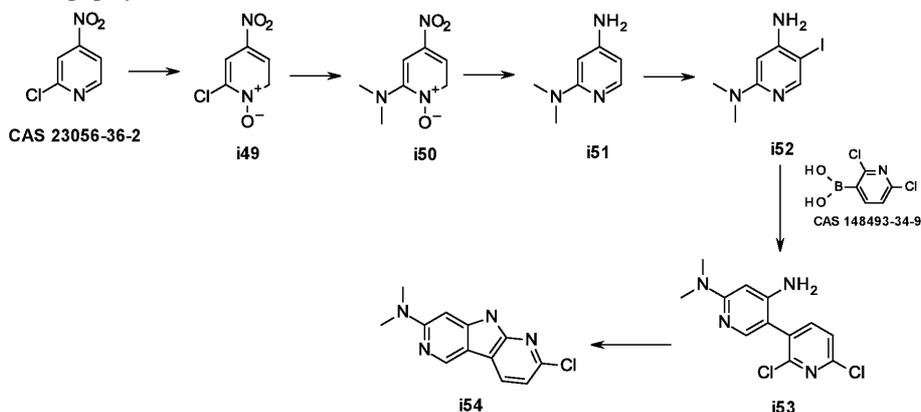
5-(7-Метокси-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил (соединение примера 41).

Удаление защитной группы SEM из 5-(7-метокси-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрила (i48) (0,06 г, 0,138 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 5-(7-метокси-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил (0,03 г, 72%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 12,30 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 303,00.

Соединения формулы I-A-3.



2-Хлор-4-нитропиридин-1-оксид (i49).

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-нитропиридина (5 г, 31,54 ммоль) и мочевины-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6,23 г, 66,20 ммоль) в DCM (75 мл) при 0°C медленно добавляли TFAA (ангидрид трифторуксусной кислоты) (13,24 г, 63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 4 ч. Через реакционную смесь пропускали газообразный аммиак. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 1% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-хлор-4-нитропиридин-1-оксид (i49) (4,6 г, выход 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (dd, J = 7,2, 3,2 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,72 (d, J = 3,2 Гц, 1H).

2-(Диметиламино)-4-нитропиридин-1-оксид (i50).

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-нитропиридин-1-оксида (i49) (2,1 г, 12 ммоль) в смеси THF:этанол 1:1 (50 мл) по каплям добавляли 2M раствор диметиламина в THF (1,24 г, 27,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2-(диметиламино)-4-нитропиридин-1-оксид (i50) (2,0 г, 91%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,11 (s, 6H), 7,64 (m, 2H), 8,21 (d, J = 7,0 Гц, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 184.

N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Диметилпиридин-2,4-диамин (i51).

При перемешивании к раствору 2-(диметиламино)-4-нитропиридин-1-оксида (i50) (2 г, 10,92 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли никель Ренея (2 г) и реакционную смесь нагревали в атмосфере водорода при 50°C в течение 22 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.



матографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане и получали 5-(7-(диметиламино)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-*N*-метилпиколинамид (0,035 г, 42%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,86 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 3,12 (s, 6H), 6,43 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,2, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,65 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 347,30.

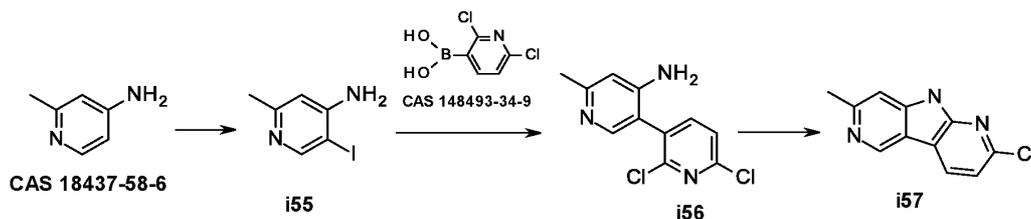
Пример 44. *N,N*-Диметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-7-амин.

2-Хлор-*N,N*-диметил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-7-амин (i54) (0,05 г, 0,20 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,068 г, 0,30 ммоль) в соответствии с методикой С и получали *N,N*-диметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-7-амин (0,035 г, 59%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,09 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 11,56 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 293,20.

Соединения формулы I-A-4.



5-Йод-2-метилпиридин-4-амин (i55).

К раствору 2-метилпиридин-4-амина (5 г, 46 ммоль) в воде (25 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 г, 32 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. Добавляли KI (9,8 г, 59 ммоль) и I<sub>2</sub> (9,3 г, 36 ммоль в 50 мл воды) и кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакцию останавливали раствором тиосульфата натрия и соединении экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента и получали искомый продукт, 5-йод-2-метилпиридин-4-амин (i55) (0,85 г, выход 8%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,20 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 235.

2',6'-Дихлор-6-метил-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i56).

5-Йод-2-метилпиридин-4-амин (i55) (0,5 г, 2,1 ммоль) вводили в реакцию с (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,530 г, 2,77 ммоль) в соответствии с методикой А и получали 2',6'-дихлор-6-метил-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i56) (0,22 г, выход 41%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,49 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Гц, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 255.

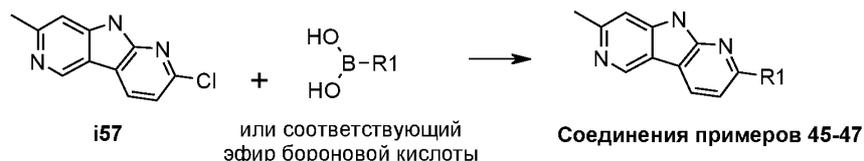
2-Хлор-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i57).

Циклизацию 2',6'-дихлор-6-метил-[3,3'-бипиридин]-4-амина (i56) (0,21 г, 0,82 ммоль) проводили в соответствии с методикой В и получали 2-хлор-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i57) (0,11 г, выход 61%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,57 (s, 3H), 7,28-7,39 (m, 2H), 8,57 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 217,9.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 45-47.



Пример 45. 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i57) (0,08 г, 0,37 ммоль) вводили в реакцию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,078 г, 0,56 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,034 г, выход 33%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,60 (s, 3H), 7,34 - 7,36 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,67 - 8,73 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 279.

Пример 46. N-Метил-5-(7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид.

2-Хлор-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i57) (0,15 г, 0,69 ммоль) вводили в реакцию с N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (0,27 г, 1,0 ммоль) в соответствии с методикой С и получали N-метил-5-(7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (0,06 г, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,86 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 8,85 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 318,00.

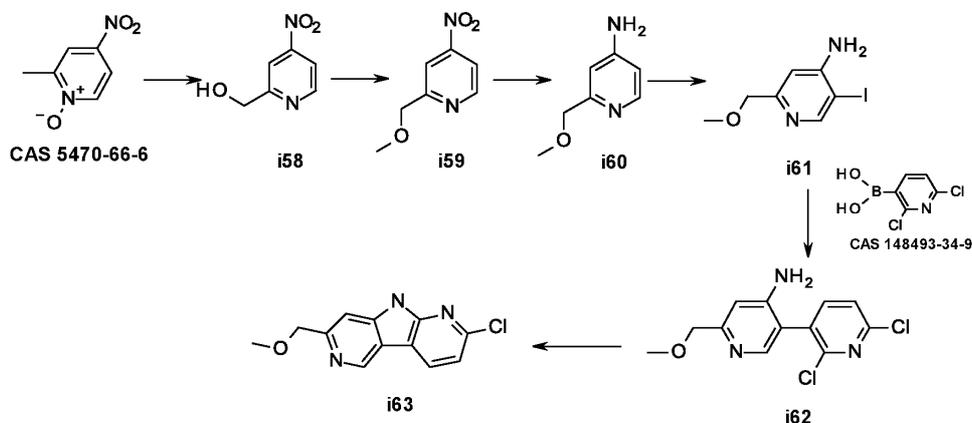
Пример 47. 3-Метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-*c*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-7-метил-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i57) (0,1 г, 0,46 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,115 г, 0,55 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-*c*:4,5-*c'*]дипиридин (0,088 г, выход 73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,58 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 9,14 (s, 1H), 12,02 (s, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 264,00.

Соединения формулы I-A-5.



(4-Нитропиридин-2-ил)метанол (i58).

При перемешивании к раствору 2-метил-4-нитропиридин-1-оксида (5 г, 32,46 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям добавляли раствор TFAA (20,44 г, 97,40 ммоль) в DCM и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом (100 мл) и насыщенным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали (4-нитропиридин-2-ил)метанол (i58) (4,5 г, выход 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,70 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Гц, 1H).

2-(Метоксиметил)-4-нитропиридин (i59).

К раствору (4-нитропиридин-2-ил)метанола (i58) (2,3 г, 14,93 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли NaH (0,89 г, 22,40 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли MeI (3,18 г, 22,4 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60:120 меш) с использованием 10% этилацетата в *n*-гексане в качестве элюента и получали 2-(метоксиметил)-4-нитропиридин (i59) (0,775 г, выход 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,44 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 8,91 (d, J=5,2 Гц, 1H).

МС (ESI) *m/e* (M+1)<sup>+</sup>: 169,00.

2-(Метоксиметил)пиридин-4-амин (i60).

К раствору 2-(метоксиметил)-4-нитропиридина (i59) (1,5 г, 8,92 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли Pd/C (0,7 г) и реакционную смесь перемешивали в автоклаве при комнатной температуре и при давлении водорода, равном 100 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 2-(метоксиметил)пиридин-4-амин (i60) (1,1 г, выход 89%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,43 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,34 (dd,  $J = 5,5, 2,3$  Гц, 1H), 6,53 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,89 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 139,00.

5-Йод-2-(метоксиметил)пиридин-4-амин (i61).

К раствору 2-(метоксиметил)пиридин-4-амина (i60) (1 г, 7,246 ммоль) в воде (40 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,599 г, 5,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C. Затем при такой же температуре добавляли KI (1,53 г, 9,275 ммоль) и йод (1,45 г, 5,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 50% этилацетата в *n*-гексанах в качестве элюента и получали 5-йод-2-(метоксиметил)пиридин-4-амин (i61) (0,75 г, выход 39%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,34 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 265,00.

2',6'-Дихлор-6-(метоксиметил)-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i62).

5-Йод-2-(метоксиметил)пиридин-4-амин (i61) (0,75 г, 2,84 ммоль) вводили в реакцию с (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,762 г, 3,97 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2',6'-дихлор-6-(метоксиметил)-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i62) (0,6 г, выход 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,40 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 6,9$  Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 284,00.

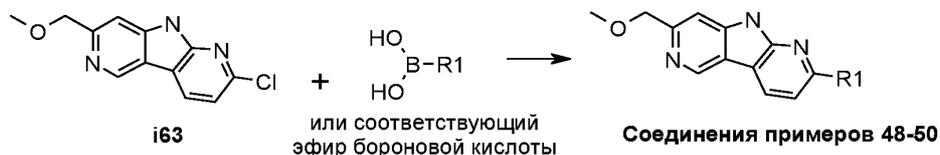
2-Хлор-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i63).

Циклизацию 2',6'-дихлор-6-(метоксиметил)-[3,3'-бипиридин]-4-амина (i62) (1,2 г, 4,24 ммоль) проводили в соответствии с методикой В и получали 2-хлор-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i63) (0,55 г, выход 55%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,42 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,64 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 9,30 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 284,00.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 49-51.



Пример 48. 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i63) (0,08 г, 0,323 ммоль) вводили в реакцию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,068 г, 0,485 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,046 г, 23%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,44 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,36 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,72 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 309,10.

Пример 49. 5-(7-(Метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилпиколинамид.

2-Хлор-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i63) (0,08 г, 0,323 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (0,127 г, 0,485 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 5-(7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)-N-метилпиколинамид (0,027 г, 24%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,86 (d,  $J = 4,8$  Гц, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,68-8,81 (m, 2H), 8,85 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,40 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 12,44 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 348,00.

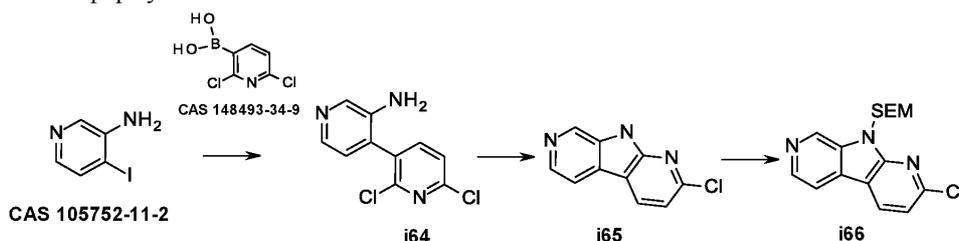
Пример 50. 7-(Метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i63) (0,06 г, 0,249 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозолом (0,075 г, 0,364 ммоль) в соответствии с методикой А и получали 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-пирозол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,019 г, 27%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,42 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 294,00.

Соединения формулы I-B.



2,6-Дихлор-[3,4'-бипиридин]-3'-амин (i64).

При перемешивании к раствору 4-йодпиридин-3-амина (2 г, 9,0 ммоль) в 1,4-диоксане (84 мл) добавляли (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,4 г, 12,5 ммоль) и раствор  $K_3PO_4$  (5,6 г, 26,0 ммоль) в воде (28 мл) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,7 г, 0,99 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 2,6-дихлор-[3,4'-бипиридин]-3'-амин (i64) (1,08 г, выход 51%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  5,26 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 240,00.

2-Хлор-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i65).

Циклизацию 2,6-дихлор-[3,4'-бипиридин]-3'-амина (i64) (1 г, 4,1 ммоль) проводили в соответствии с методикой В и получали 2-хлор-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i65) (0,749 г, выход 89%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 8,45 (d,  $J = 7,1$  Гц), 8,72 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,97 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 204,00.

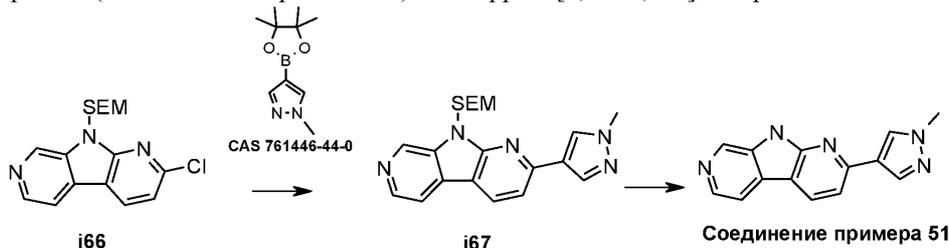
2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i66).

Введение защитной группы SEM в 2-хлор-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i65) (0,74 г, 3,6 ммоль) проводили в соответствии с методикой Е и получали 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i66) (0,31 г, выход 26%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,15 (s, 9H), 0,77 - 0,89 (m, 2H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,23 (d,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,78 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 9,17 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 334,00.

Пример 51. 2-(1-Метил-1H-пирозол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин.



2-(1-Метил-1H-пирозол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i67).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i66) (0,2 г, 0,59 ммоль) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозолом (0,160 г, 0,77 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (i67) (0,105 г, выход 47%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,19 (s, 9H), 0,90 (t,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 3,57 (t,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,63 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 9,06 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 380,00.

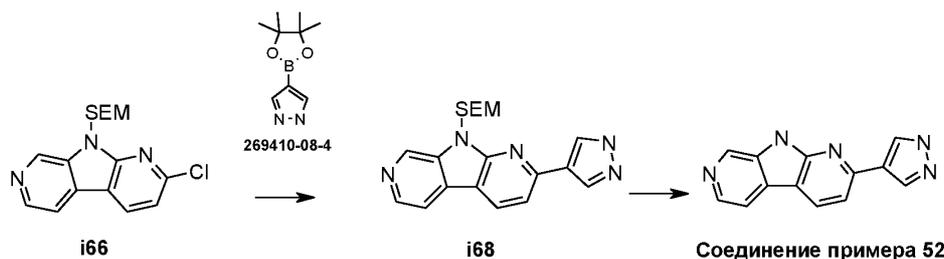
2-(1-Метил-1H-пирозол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (соединение примера 51).

Удаление защитной группы SEM из 2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридина (i67) (0,1 г, 0,26 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин (0,03 г, выход 47%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,98 (s, 3H), 7,58 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,52 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,82 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 250,05.

Пример 52. 2-(1Н-Пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин.



2-(1Н-Пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i68).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i66) (0,2 г, 0,59 ммоль) вводили в реакцию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,152 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой G и получали 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i68) (0,1 г, выход 47%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,19 (s, 9H), 0,95 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3,57 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,44-8,52 (m, 2H), 8,64 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 366,00.

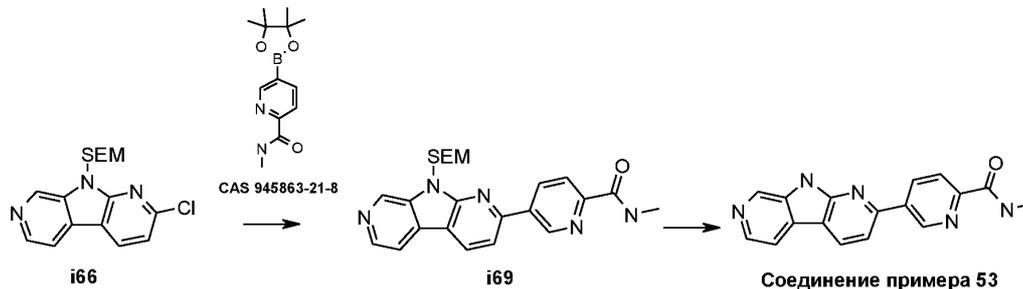
2-(1Н-Пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (соединение примера 52).

Удаление защитной группы SEM из 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридина (i68) (0,1 г, 0,27 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (0,03 г, выход 48%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62-7,70 (m, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,31-8,50 (m, 2H), 8,56-8,64 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 236,05.

Пример 53. N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид.



N-Метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i69).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i66) (0,2 г, 0,59 ммоль) вводили в реакцию с N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом (0,204 г, 0,78 ммоль) в соответствии с методикой G и получали N-метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (i69) (0,13 г, выход 50%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -0,22 (s, 9H), 0,93 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 2,87 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 3,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,09 (s, 2H), 8,13-8,29 (m, 3H), 8,55 (dd, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 8,79-8,92 (m, 3H), 9,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,50 (brs, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 434,00.

N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (соединение примера 53).

Удаление защитной группы SEM из N-метил-5-(9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамида (i69) (0,12 г, 0,27 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиколинамид (0,048 г, выход 59%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,87 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,19 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 8,45 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 8,85-8-87 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 305,10.

Схема реакции для получения соединений примеров 54-55.



Пример 54. 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i65) (0,4 г, 1,9 ммоль) вводили в реакцию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,33 г, 2,3 ммоль) в соответствии с методикой А и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (0,105 г, выход 20%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38 (dd,  $J=8,75, 2,92$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=8,08$  Гц, 1H), 8,19 (d,  $J=5,39$  Гц, 1H), 8,45 (d,  $J=5,39$  Гц, 1H), 8,71 - 8,84 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,06 (d,  $J=2,24$  Гц, 1H), 12,31 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 265,1.

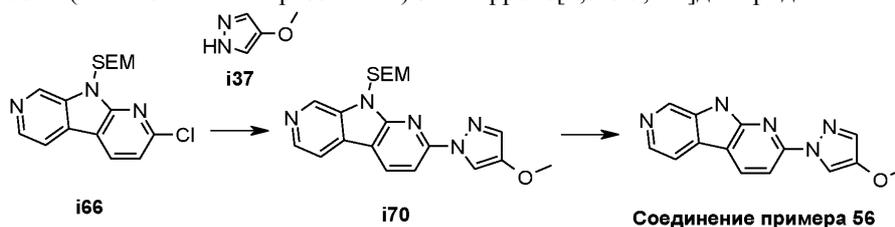
Пример 55. N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин.

2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (соединение примера 54) (0,05 г, 0,18 ммоль) добавляли к раствору метиламина (4 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток промывали раствором бикарбоната натрия и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой, пентаном и ацетонитрилом, сушили и получали N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин (0,025 г, выход 48%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,82 (s, 3H), 7,36 (dd,  $J = 8,6, 2,9$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), 12,40 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 275,9.

Пример 56. 2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин.



2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i70).

2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i66) (0,25 г, 0,75 ммоль) вводили в реакцию с 4-метокси-1Н-пиразолом (i37) (0,088 г, 0,9 ммоль) в соответствии с методикой J и получали 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (i70) (0,11 г, выход 37%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -0,19 (s, 9H), 0,87 (t,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,73 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 8,46-8,56 (m, 2H), 8,80 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 9,10 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 396,00.

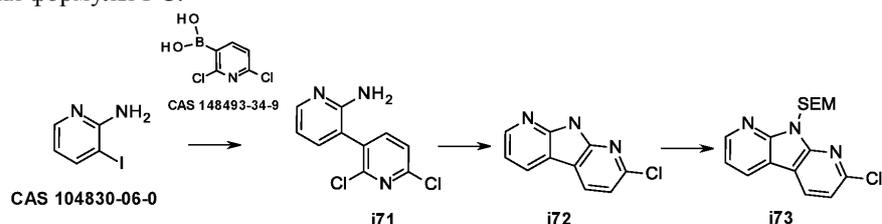
2-(4-Метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (соединение примера 56).

Удаление защитной группы SEM из 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридина (i70) (0,1 г, 0,25 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (0,04 г, выход 59%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,84 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,76 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 12,22 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 266,00.

Соединения формулы I-C.



2',6'-Дихлор-[3,3'-бипиридин]-2-амин (**i71**).

3-Йодпиридин-2-амин (0,5 г, 2,27 ммоль) вводили в реакцию с (2,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,607 г, 3,1 ммоль) в соответствии с методикой А и получали 2',6'-дихлор-[3,3'-бипиридин]-2-амин (**i71**) (0,227 г, выход 22%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,77 (brs, 2H), 6,62 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,67 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,02 (m, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 240.

2-Хлор-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i72**).

Циклизацию 2',6'-дихлор-[3,3'-бипиридин]-2-амин (**i71**) проводили в соответствии с методикой В и получали 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i72**) (0,5 г, выход 65%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32-7,36 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 12,61 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 204.

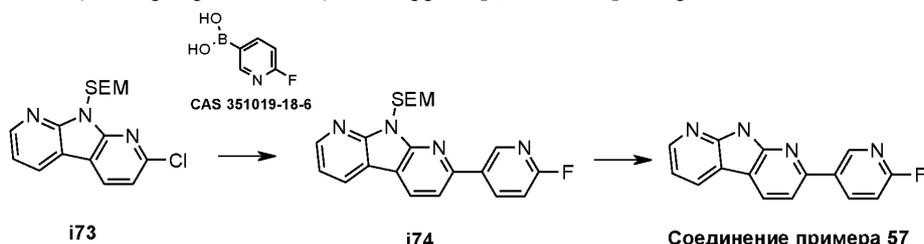
2-Хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i73**).

Введение защитной группы SEM в 2-хлор-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i72**) проводили в соответствии с методикой Е и получали 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i73**) (0,163 мг, выход 43%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,15 (s, 9H), 0,80-0,92 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,38-7,51 (m, 2H), 8,55-8,72 (m, 3H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 334.

Пример 57. 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин.



2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i74**).

При перемешивании суспензию 2-хлор-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридина (**i73**) (0,06 г, 0,18 ммоль), (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (0,037 г, 0,27 ммоль), KF (0,041 г, 0,72 ммоль) и X-phos (0,017 г, 0,036 ммоль) в бутаноле (2 мл) продували аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,016 г, 0,018 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение еще 10 мин. Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 20% этилацетата в n-гексанах в качестве элюента и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (**i74**) (0,082 г, выход 55%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,19 (d, J = 1,0 Гц, 9H), 0,83-0,92 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,53-8,69 (m, 2H), 8,7108,87 (m, 2H), 9,13 (d, J = 2,5 Гц, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 395.

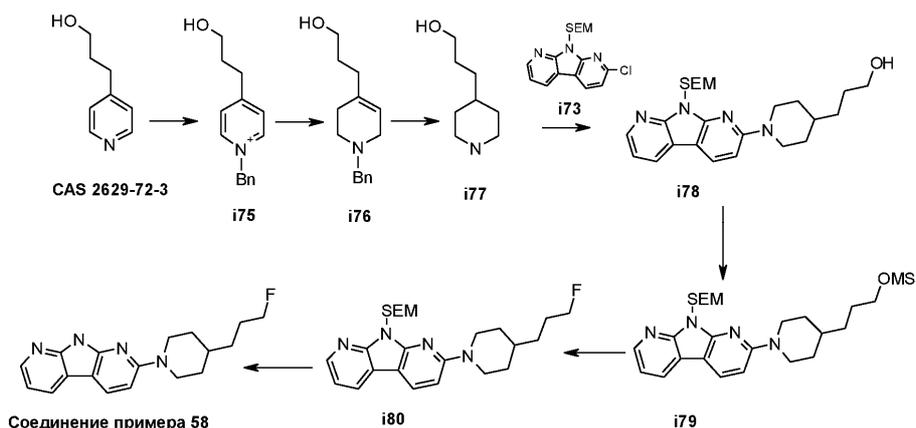
2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (соединение примера 57).

Удаление защитной группы SEM из 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридина (**i74**) (0,04 г, 0,12 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин (0,026 г, 88%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29-7,37 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 5,8, 1,6 Гц, 1H), 8,59 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 8,65-8,78 (m, 2H), 9,03 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 12,50 (s, 1H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 265.

Пример 58. 2-(4-(3-Фторпропил)пиперидин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин.



1-Бензил-4-(3-гидроксипропил)пиридин-1-ийбромид (i75).

При перемешивании к раствору 3-(пиридин-4-ил)пропан-1-ола (2 г, 14,59 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли бензилбромид (1,9 мл, 16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали 1-бензил-4-(3-гидроксипропил)пиридин-1-ийбромид (i75) (5,1 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без обработки, без дополнительной очистки и анализа.

3-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пропан-1-ол (i76).

При перемешивании к раствору 1-бензил-4-(3-гидроксипропил)пиридин-1-ийбромида (i75) (5,1 г, 22,36 ммоль) в метаноле (29 мл) и воде (7,2 мл) при 0°C добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,69 г, 44,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 3-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пропан-1-ол (i76) (3,1 г), который использовали на следующей стадии без обработки, без дополнительной очистки и анализа.

3-(Пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (i77).

При перемешивании к раствору 3-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пропан-1-ола (i76) (3,1 г, 13,41 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (0,236 г) и реакционную смесь нагревали в атмосфере водорода при 50°C в течение 12 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (i77) (2,075 г, неочищенный).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-1,46 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,31-3,40 (m, 2H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: не снимали.

3-(1-(9-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (i78).

При перемешивании к раствору 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ола (i77) (0,163 г, 1,13 ммоль) и 2-хлор-9-(2-(триметилсилил)этокси)метил-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридина (i73) (0,186 г, 0,56 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,235 г, 1,68 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 130°C в течение 64 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию останавливали льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали холодной водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100:200 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получали 3-(1-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (i78) (0,155 г, выход 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,13 (s, 9H), 0,84 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (m, 1H), 8,19-8,32 (m, 3H).

МС (ESI) m/e (M+1)<sup>+</sup>: 441,00.

3-(1-(9-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропилметансульфонат (i79).

При перемешивании к раствору 3-(1-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ола (i78) (0,31 г, 0,7 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли TEA (0,187 мл, 1,4 ммоль), затем добавляли при такой же температуре мезилхлорид (0,06 мл, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТСХ показывала наличие некоторого количества не вступившего в превращение исходного вещества, поэтому при 0°C добавляли дополни-

тельное количество мезилхлорида (0,027 мл, 0,35 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали 3-(1-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*])дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропилметансульфонат (i79) (0,408 г, неочищенный).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -0,13 (s, 9H), 0,80-0,89 (m, 2H), 1,11-1,37 (m, 5H), 1,66-1,82 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,23 (dd,  $J = 7,6, 4,9$  Гц, 1H), 8,20-8,33 (m, 3H).

2-(4-(3-Фторпропил)пиперидин-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридин (i80).

При перемешивании к раствору 3-(1-(9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропилметансульфоната (i79) (0,2 г, 0,38 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли фторид цезия (0,175 г, 1,1 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 36 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 10% этилацетата в *n*-гексане в качестве элюента и получали 2-(4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридин (i80) (0,088 г, выход 52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -0,13 (s, 9H), 0,84 (m, 2H), 1,09-1,36 (m, 5H), 1,60-1,82 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,21 (m, 1H), 8,19-8,32 (m, 3H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 443,20.

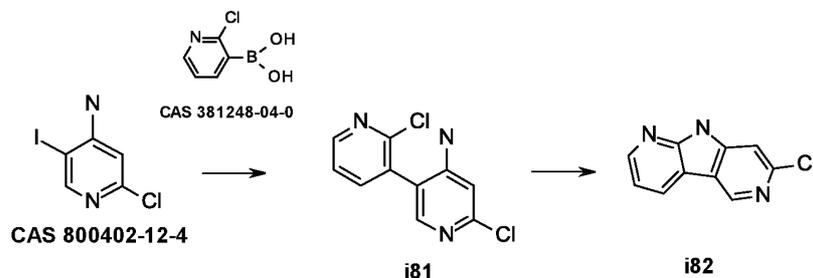
2-(4-(3-Фторпропил)пиперидин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридин (соединение примера 58).

Удаление защитной группы SEM из 2-(4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридина (i80) (0,17 г, 0,39 ммоль) проводили в соответствии с методикой F и получали 2-(4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дипиридин (0,088 г, выход 73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,07-1,36 (m, 4H), 1,48-1,82 (m, 5H), 2,87 (m, 2H), 4,34-4,54 (m, 4H), 6,74 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,14-8,25 (m, 3H), 11,74 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 313,25.

Соединения формулы I-D.



2',6-Дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i81).

2-Хлор-5-йодпиридин-4-амин (1 г, 3,9 ммоль) вводили в реакцию с (2-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,804 г, 5,1 ммоль) в соответствии с методикой A и получали 2',6-дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амин (i81) (0,76 г, выход 81%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,24 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,47 (d,  $J = 4,9$  Гц, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 240,00.

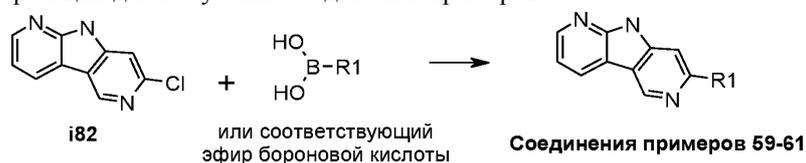
7-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i82).

Циклизацию 2',6-дихлор-[3,3'-бипиридин]-4-амина (i81) проводили в соответствии с методикой B и получали 7-хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i82) (1,4 г, выход 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 (dd,  $J = 7,8, 4,9$  Гц, 1H), 7,47-7,69 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,64 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  ( $M+1$ ) $^+$ : 204,00.

Общая схема реакции для получения соединений примеров 59-61.



Пример 59. 7-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

7-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i82) (0,15 г, 0,738 ммоль) вводили в реакцию с (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,115 г, 1,108 ммоль) в соответствии с методикой С и получали 7-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,048 г, выход 25%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,28-7,39 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,63-8,78 (m, 2H), 9,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 9,48 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1) $^+$ : 265.

Пример 60. N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-7-ил)пиколинамид.

7-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i82) (1 г, 3,9 ммоль) вводили в реакцию с (2-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислотой (0,804 г, 5,1 ммоль) в соответствии с методикой С и получали N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-7-ил)пиколинамид (0,76 г, выход 81%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,24 (brs, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 8,43 - 8,53 (m, 1H) (сигналы 3H объединены с пиком растворителя).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1) $^+$ : 240,00.

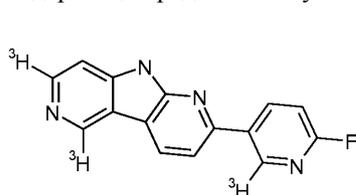
Пример 61. 7-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

7-Хлор-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (i82) вводили в реакцию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,229 г, 1,108 ммоль) в соответствии с методикой D и получали 7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (0,082 г, выход 45%).

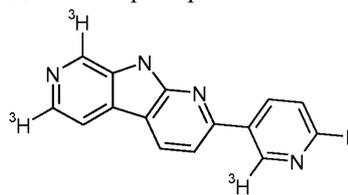
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,28 (dd, J=7,63, 4,86 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (dd, J=5,09, 1,39 Гц, 1H), 8,55 (d, J=7,40 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

МС (ESI)  $m/e$  (M+1) $^+$ : 250,00.

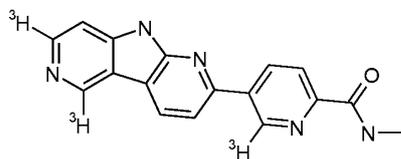
Получение содержащих радиоактивную метку [ $^3\text{H}$ ] соединений примеров 62-65:



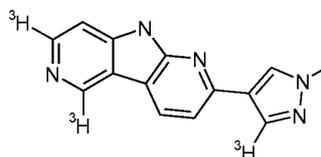
Соединение примера 62



Соединение примера 63



Соединение примера 64



Соединение примера 65

Пример 62. 2-[6-Фтор( $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил](5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин, полученный в соответствии с методикой С, вводили в реакцию с газообразным тритием в соответствии с методикой К и получали 2-[6-фтор( $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил](5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (RCP >98%; УР: 30,3 Ки/ммоль).

Пример 63. 2-[6-Фтор( $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил](6,8- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин.

2-(6-Фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (соединение примера 54) вводили в реакцию с газообразным тритием в соответствии с методикой К и получали 2-[6-фтор( $^3\text{H}$ )пиридин-3-ил](6,8- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:5,4-*c'*]дипиридин (RCP >98%; УР: 25,0 Ки/ммоль).

Пример 64. N-Метил-5-[(5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил](6- $^3\text{H}$ )пиридин-2-карбоксамид.

N-Метил-5-(9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (соединение примера 11) вводили в реакцию с газообразным тритием в соответствии с методикой К и получали N-метил-5-[(5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин-2-ил](6- $^3\text{H}$ )пиридин-2-карбоксамид (RCP >98%; УР: 20,2 Ки/ммоль).

Пример 65. 2-[1-Метил(3- $^3\text{H}$ )-1Н-пиразол-4-ил](5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин.

2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (соединение примера 4) вводили в реакцию с газообразным тритием в соответствии с методикой К и получали 2-[1-метил(3- $^3\text{H}$ )-1Н-пиразол-4-ил](5,7- $^3\text{H}_2$ )-9Н-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c'*]дипиридин (RCP >98%; УР: 17,8 Ки/ммоль).

#### Результаты биологического исследования соединений

Материалы и методики.

Приготовление фибриллрекомбинантного тау-белка K18/K19.

Обладающий меткой His тау-белок K18 (4 повторяющихся МТВР) и обладающий меткой His тау-белок K19 (3 повторяющихся МТВР) клонировали в вектор экспрессии рЕТ. Векторы экспрессии преоб-

разовывали в штамм *E.coli* BL21 (DE3), культивировали и индуцировали с помощью IPTG (изопропил-тиогалактозид). Выращенные клетки лизировали путем механического лизиса, затем очищали с помощью Ni-NTA Superflow (Qiagen, Venlo, Netherlands).

Метку His удаляли из тау-белка K18 путем расщепления с помощью протеазы TEV. Для удаления отщепленной метки и TEV использовали Ni-NTA. Буфер для тау-белка K18 и обладающего меткой His тау-белка K19 заменяли на PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор), pH 7,4, быстро замораживали и хранили при -80°C.

Тау-белок K18 и обладающий меткой His тау-белок K19 оттаивали и смешивали (оба при концентрации, равной ~300 мкМ). Смесь фильтровали через мембрану с отверстиями размером 0,22 мкм. Образец встряхивали в термомиксере (Eppendorf, Rotselaer, Belgium) при скорости, равной 750 об/мин, при 37°C в течение 96 ч. Смесь фибрилл выделяли, делили на аликвоты и хранили при 4°C или при -80°C.

Исследования *in vitro* связывания радиолиганда с использованием рекомбинантного и нативного тау-белка

Для исследования связывания [<sup>3</sup>H]соединения с тау-белком использовали измененную методику, описанную в публикации Nobuyuki et al. (2013). Биологические образцы, описанные выше (0,2-50 мкг белка в каждом образце), инкубировали при 25°C в течение 60 мин с [<sup>3</sup>H]соединением в 0,2 мл PBS, содержащем 0,1% бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Diegem, Belgium). После завершения инкубирования связанный с белком радиолиганд выделяли путем проводимого при пониженном давлении фильтрования через стекловолоконные фильтры GF/F (GE Healthcare, Diegem, Belgium), предварительно намоченные в 0,1% полиэтиленимине (Sigma-Aldrich, Diegem, Belgium). Фильтры промывали охлажденным льдом PBS (pH 7,4) при объеме, не менее чем в 4 раза превышающем объем при исследовании. Вся стадия фильтрования одного образца продолжалась не более 10 с. Фильтры сушили и радиоактивность определяли с помощью жидкостной сцинтилляции. Исследование связывания при насыщении проводили с использованием увеличивающихся концентраций [<sup>3</sup>H]соединения (от 0,5 до 100 нМ). Эксперименты по конкурентному связыванию проводили при постоянной концентрации [<sup>3</sup>H]соединений (15 нМ) и увеличивающихся концентрациях не содержащих метку конкурентных соединений (10 значений концентраций, находящихся в диапазоне, составляющем от 10 мкМ до 0,1 нМ). Значения pIC<sub>50</sub> пересчитывали на pKi в соответствии с публикацией Cheng and Prusoff (1973). Во всех экспериментах НСС (неспецифическое связывание) определяли, как остаточное связывание [<sup>3</sup>H]соединения, наблюдающееся в присутствии 10 мкМ T807.

Профиль селективности.

Селективность соединения по отношению к тау-белку определяли путем сравнения с селективностью по отношению к большой группе рецепторов, ферментов и ионных каналов. Сопоставляли селективность соединений при концентрации, равной 10 мкМ, с селективностью по отношению к группе, включающей 81 мишень (n=1, исследования проводили дважды). Сродство соединений к ферменту MAO-A крыс исследовали в коре головного мозга крыс путем эксперимента по конкурентному связыванию при концентрации [<sup>3</sup>H]Ro 41-1049, равной 10 нМ, и увеличивающихся концентрациях исследуемых соединений. Сродство соединений к ферменту MAO-A человека (1 мкг/образец, Sigma-Aldrich, Diegem, Belgium) исследовали путем эксперимента по связыванию при насыщении, проводимого, как это описано выше для [<sup>3</sup>H]соединений.

Анализ данных по связыванию.

Анализ данных по связыванию проводили с помощью компьютера путем аппроксимации кривой (программное обеспечение Graphpad Prism®, version 4.0, San Diego, CA) в соответствии с уравнениями, описывающими специфическое связывание при насыщении на одном или двух участках, и с использованием модели для конкурентного связывания.

Определение свободной фракции (Fu) в головном мозге крыс.

Определение свободной фракции в головном мозге проводили при одной концентрации, равной 1 мкМ, после проведения равновесного диализа в течение 4 ч, эксперименты проводили дважды.

Гомогенизат головного мозга самцов крыс линии Sprague-Dawley (Harlan, Bresso, Italy) готовили в PBS, pH 7,4, при концентрации, равной 25% (мас./об.), с использованием гомогенизатора тканей Precellys 24-Dual (BERTIN Technologies, Montigny-le-Bretonneux, France).

200 мкл гомогенизата головного мозга инкубировали с 1 мкМ исследуемого соединения или с контрольным соединением (пропранолол, Sigma, St Louis, United States) (конечная концентрация DMSO равна 1%) при встряхивании при 37°C в течение не менее 30 мин, затем помещали в ретенционную камеру вкладыша для устройства RED (8K MWCO, Thermo Scientific™ Pierce™ RED Device, Waltham, United States). 350 мкл PBS, pH 7,4, помещали в другую камеру вкладыша для устройства. Вкладыш для считывания многократного использования для устройства RED, содержащий вкладыш с двумя образцами и буфером, герметизировали и образцы инкубировали при 300 об/мин, при 37°C в течение 4 ч с использованием орбитального устройства для встряхивания.

После завершения инкубирования все образцы головного мозга разводили с помощью PBS в соотношении 1:1 и образцы PBS разводили контрольным гомогенизатом головного мозга в соотношении 1:1.

Затем все образцы разводили внутренним стандартом (декстрометорфан, 10 нг/мл в ацетонитриле, Sigma, St Louis, United States) в соотношении 1:3, перемешивали и центрифугировали при 3000 об/мин, при 4°C в течение 5 мин. Надосадочную жидкость разводили 0,1% водным раствором муравьиной кислоты (Biosolve, Dieuze, France) в соотношении 1:2, затем анализировали с помощью ЖХ/МС/МС. Использовали систему для ЖХ Agilent 1290 (Agilent, Santa Clara, United States), соединенную с масс-спектрометром AP15000 (ABSciex, Framingham, United States). Использовали программное обеспечение Analyst 1.5.2. (Agilent, Santa Clara, United States), аналитическую колонку Aquity UPLC HSS T3 (30×2,1 мм, 1,8 мкм, Waters, Saint-Quentin, France), работающую при 40°C. Анализ проводили с использованием градиентного режима, описанного ниже.

Градиентный режим, использовавшийся для ЖХ/МС/МС

Полное время (мин)	Скорость потока (мкл/мин)	В (%)
0,00	1000	5
0,50	1000	5
1,96	1000	70
1,97	1000	95
2,50	1000	95
2,51	1000	5
3,00	1000	5

Элюентом А являлся 0,1% раствор муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O (Biosolve, Dieuze, France), элюентом В являлся 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (Biosolve, Dieuze, France).

Поток инжестрировали непосредственно в источник электрораспыления.

F<sub>u</sub> в головном мозге (%) рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$F_u \text{ в головном мозге (\%)} = (1 / (1 + ((1 / ((f_u \text{ в гомогенизате}) - 1) \times D)))) \times 100,$$

где F<sub>u</sub> в гомогенизате - отношение площади пика для буфера к площади пика для головного мозга и D - коэффициент разведения гомогенизата.

Таблица 1

Результаты исследования связывания  
Связывание тау-белка и свободная фракция в головном мозге крыс

Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	pIC <sub>50</sub> тау-белок K18K19 (-log M)	F <sub>u</sub> в головном мозге крыс (%)
1	2-(пиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,0	
2	2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,7	0,9
3	2-(пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,0	
4	2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,4	7,5
5	2-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,8	0,6
6	5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он	7,2	9,8
7	2-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,6	0,5
8	2-(фуран-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,5	
9	2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,6	3,6
10	2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,8	1,1
11	N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	8,0	2,8
12	3-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин	7,8	0,5
13	2-[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,0	1,1
14	2-[4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,1	1,9
15	2-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,5	5,6
16	4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин	7,4	
17	4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он	7,4	
18	2-(5-фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин	7,0	

19	2-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин	7,1	
20	<i>N</i> -метил-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	7,5	
21	2-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	0,5
22	<i>N</i> -(2-метоксипропил)-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	7,5	
23	2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,4	
24	2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	2,0
25	2-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,3	8,7
26	<i>N</i> -метил-2-[4-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетамид	7,0	
27	<i>N</i> -метил-6-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-3-карбоксамид	7,6	
28	<i>N,N</i> -диметил-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,4	
29	<i>N</i> -(2-фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,4	
30	<i>N</i> -(2-метоксипропил)-5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,4	
31	2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,4	0,7
32	2-[2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	0,5
33	1-{4-[5-(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон	7,1	
34	6-фтор- <i>N</i> -(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-3-карбоксамид	7,2	
35	6-(метиламино)- <i>N</i> -(9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-3-карбоксамид	7,2	0,5
36	2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,5	0,5
37	5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид	8,0	
38	7-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,4	
39	7-метокси-2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,5	
40	6-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)- <i>N</i> -метилпиридин-3-карбоксамид	7,4	
41	5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил	7,7	
42	2-(6-фторпиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметил-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-7-амин	7,5	
43	5-[7-(диметиламино)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил]- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид	7,7	
44	<i>N,N</i> -диметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-7-амин	7,2	
45	2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,4	1,1
46	<i>N</i> -метил-5-(7-метил-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,6	
47	7-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,4	2,8
48	2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	
49	5-[7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин-2-ил]- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид	7,3	
50	7-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :4,5- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	4,0
51	2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3- <i>b</i> :5,4- <i>c'</i> ]дипиридин	7,6	4,5
52	2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-	7,4	2,6

	пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин		
53	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,5	1,5
54	2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	7,6	1,9
55	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин	7,8	0,5
56	2-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	7,5	
57	2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	7,3	1,3
58	2-[4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил]-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	7,3	
59	7-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	7,3	
60	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-7-ил)пиридин-2-карбоксамид	7,6	0,5
61	7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	7,1	

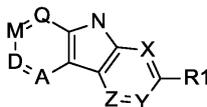
Таблица 2

## Результаты исследования связывания с MAO-A крыс

Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Связывание с MAO-A крыс, ингибитор: 10 нМ (%)	Связывание с MAO-A крыс, ингибитор: 100 нМ (%)
4	2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	21	50
5	2-(6-метоксипиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	8	39
9	2-(1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	-5	7
11	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	-12	-7
12	3-фтор-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин	8	13
22	N-(2-метоксиэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	8	15
24	2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	7	9
25	2-[1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	13	2
29	N-(2-фторэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	8	23
30	N-(2-метоксиэтил)-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	2	9
31	2-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	16	39
32	2-[2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	7	46
44	N,N-диметил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-7-амин	2	9
46	N-метил-5-(7-метил-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	11	12
47	7-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	-1	10
49	5-[7-(метоксиметил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	-9	-4
50	7-(метоксиметил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин	1	7
51	2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	3	6
53	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	-10	-13
54	2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин	10	12
55	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:5,4-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин	6	9
57	2-(6-фторпиридин-3-ил)-9H-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин	1	8
60	N-метил-5-(9H-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-7-ил)пиридин-2-карбоксамид	-3	-1

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, его рацемическая смесь или соответствующий энантиомер и/или оптические изомеры



I

в которой

R1 обозначает пиразол, тиазол, пиридин или пиримидин, необязательно замещенные одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей фтор; метил, или этил, или пропил, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; цианогруппу; аминогруппу; моно- или диметиламиногруппу; C(O)N-метил, или -этил, или -пропил, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; метоксигруппу, или этоксигруппу, или пропоксигруппу, необязательно замещенные фтором или метоксигруппой; морфолин или пиперазин;

X обозначает N, Y обозначает CH и Z обозначает CH; или

X обозначает CH, Y обозначает N и Z обозначает CH; и

A обозначает CH, D обозначает N, M обозначает C-R3 и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, D обозначает N, M обозначает CH и Q обозначает C-R3; или

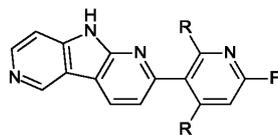
A обозначает CH, D обозначает C-R3, M обозначает N и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, D обозначает CH, M обозначает C-R3 и Q обозначает N;

R3 обозначает H; фтор; метил, или этил, или пропил, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; метоксигруппу, или этоксигруппу, или пропоксигруппу, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; диметиламиногруппу; NH-метил, или -этил, или -пропил, необязательно замещенные фтором, гидроксигруппой или метоксигруппой; и

где любой H в формуле обозначает H или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой C в общей формуле обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ ;

при условии, что соединением формулы I не является соединение общей формулы Ro I



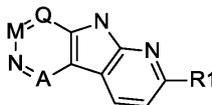
Ro I

в которой R обозначает водород или тритий;

F обозначает фтор или  $^{18}\text{фтор}$ ;

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой.

2. Соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, его рацемическая смесь или соответствующий энантиомер и/или оптические изомеры по п. 1



I-A

в которой

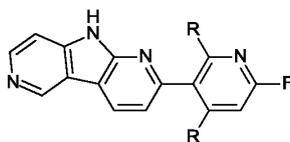
A обозначает CH, M обозначает C-R3 и Q обозначает CH; или

A обозначает CH, M обозначает CH и Q обозначает CR3; и

значения R1 и R3 определены в п. 1; и

где любой H в формуле обозначает H или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой C в общей формуле обозначает C или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ ;

при условии, что соединением формулы I не является соединение общей формулы Ro I



Ro I

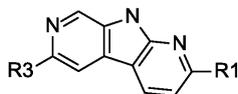
в которой

R обозначает водород или тритий;

F обозначает фтор или  $^{18}\text{фтор}$ ;

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой.

3. Соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, его рацемическая смесь или соответствующий энантиомер и/или оптические изомеры по п.1



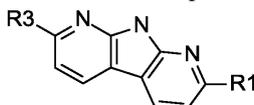
I-B

в которой

значения R1 и R3 определены в п.1; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

4. Соединение формулы I-C или его фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, его рацемическая смесь или соответствующий энантиомер и/или оптические изомеры по п.1



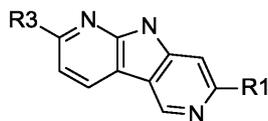
I-C

в которой

значения R1 и R3 определены в п.1; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

5. Соединение формулы I-D или его фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, его рацемическая смесь или соответствующий энантиомер и/или оптические изомеры по п.1



I-D

в которой

значения R1 и R3 определены в п.1; и

где любой Н в формуле обозначает Н или его изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ; любой С в общей формуле обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ ; любой F в формуле обозначает F или его радиоактивный изотоп  $^{18}\text{F}$ .

6. Соединение по любому предыдущему пункту, в котором С в общей формуле, содержащийся в бензильной метильной группе или метоксигруппе, обозначает С или его радиоактивный изотоп  $^{14}\text{C}$  или  $^{11}\text{C}$ .

7. Соединение по п.2, которое выбрано из группы, включающей

- 2-(пиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-(пиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он,
- 2-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,
- 3-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин,
- 2-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин,
- 4-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-2(1Н)-он,
- 2-(5-фторпиридин-2-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- 2-фтор-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиридин-3-амин,
- N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин,
- 2-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,
- N-(2-метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин,
- 2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-c']дипиридин,

- 2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 2-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 N-метил-6-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-3-карбоксамид,  
 N,N-диметил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,  
 N-(2-фторэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,  
 N-(2-метоксиэтил)-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,  
 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 2-[2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид,  
 7-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 7-метокси-2-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 6-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)-N-метилпиридин-3-карбоксамид,  
 5-(7-метокси-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил,  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-N,N-диметил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-7-амин,  
 5-[7-(диметиламино)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид,  
 N,N-диметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-7-амин,  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 N-метил-5-(7-метил-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,  
 7-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 5-[7-(метоксиметил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид,  
 7-(метоксиметил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 N-метил-5-[(5,7-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-2-ил](6-<sup>3</sup>H)пиридин-2-карбоксамид и  
 2-[1-метил(3-<sup>3</sup>H)-1Н-пиразол-4-ил](5,7-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин.
8. Соединение по п.3, которое выбрано из группы, включающей  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин,  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-амин,  
 2-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин,  
 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин,  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид,  
 2-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин и  
 2-[6-фтор(2-<sup>3</sup>H)пиридин-3-ил](6,8-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-с']дипиридин.
9. Соединение по п.4, которое выбрано из группы, включающей  
 2-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин и  
 2-[4-(3-фторпропил)пиперидин-1-ил]-9Н-пирроло[2,3-b:5,4-b']дипиридин.
10. Соединение по п.5, которое выбрано из группы, включающей  
 7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин,  
 7-(6-фторпиридин-3-ил)-9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин и  
 N-метил-5-(9Н-пирроло[2,3-b:4,5-с']дипиридин-7-ил)пиридин-2-карбоксамид.
11. Применение соединения с радиоактивной меткой, содержащее изотоп, по любому из пп.1-10 в качестве средства диагностики и мониторинга визуализирующего средства для агрегатов тау-белка в головном мозге.
12. Применение соединения по любому из пп.1-10 в качестве лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10, а также фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

