

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393500 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.26

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.27

(54) ИНГИБИТОРЫ CDK2

(31) 63/215,901

(32) 2021.06.28

(33) US

(86) PCT/US2022/035122

(87) WO 2023/278326 2023.01.05

(71) Заявитель:

БЛЮПРИНТ МЕДСИНС
КОРПОРЕЙШН (US)

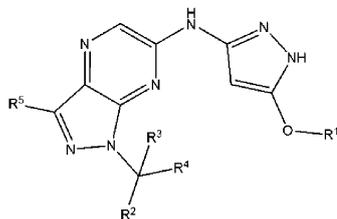
(72) Изобретатель:

Уилсон Дуглас, Бифалко, мл., Нил,
Бройманс Наташа, Ким Джозеф Л.,
Перола Эмануэле, Рэмсен Филип Д.,
Варгас Ричард, Венгловски Стивен
Марк (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение, представленное структурной формулой (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, применимые для лечения рака.

A1

202393500

202393500

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580062EA/071

ИНГИБИТОРЫ CDK2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/215,901, поданной 28 июня 2021 г., раскрытие которой включено в данное описание в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин/треониновые протеинкиназы, играющие центральную роль в прогрессии клеточного цикла. Уровни CDK остаются относительно постоянными на протяжении всего клеточного цикла, и именно селективная активация специфических CDK позволяет правильно упорядочить стадии прогрессии клеточного цикла. Активация CDK требует гетеродимеризации с регуляторными субъединицами, известными как циклины. Дерегуляция клеточного цикла является общим признаком рака человека.

[3] Циклинзависимая киназа 2 (Cdk2) участвует в целом ряде биологических активностей. CDK2 является ключевым регулятором клеточного цикла, активным с конца G₁-фазы и на протяжении всей S-фазы. CDK2 участвует в ответе на повреждение ДНК (DDR) посредством пути гомологичной рекомбинации (HR). CDK2 также регулирует аспекты апоптотических путей. Циклин E1 (CCNE1), циклин E2 (CCNE2), циклин A1 (CCNA1) и циклин A2 (CCNA2), вместе с p21Cip1/Waf1, p27Kip1 и p57Kip2 (ингибиторы циклинзависимых киназ комплекса циклин-CDK2) являются основными регуляторами активности CDK2. При раке может происходить дисрегуляция связывания CDK2 циклином E1, E2, A1, или A2 или активности белков-ингибиторов циклинзависимых киназ. (См. S. Tadesse *et al.*, Drug Discovery Today, Volume 25, Number 2 February 2020)

[4] Дисрегуляция CDK2 может происходить по нескольким механизмам. Было установлено, что амплификация и/или сверхэкспрессия CCNE1 встречается при раке яичников и молочной железы (см. Scaltriti, M. *et al.*, Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 3761-3766 (2011) и Etemadmoghadam, D. *et al.* Proc. Natl Acad. Sci. USA 110, 19489-19494 (2013)). Плохие исходы при гастральном раке, раке эндометрия и других видах рака были связаны со сверхэкспрессией и/или амплификацией CCNE1 (см. Ooi *et al.* Hum Pathol. (2017) 61:58-67 и Noske *et al.*, Oncotarget (2017) 8: 14794-14805).

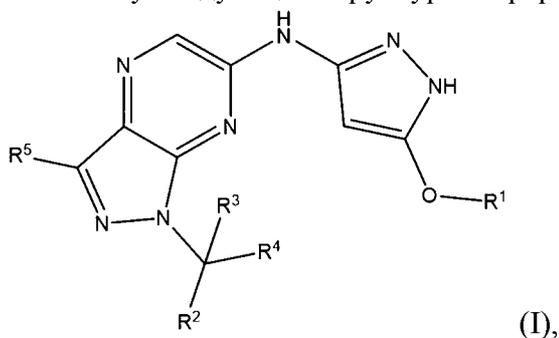
[5] Хотя эти данные указывают на то, что CDK2 является потенциальной мишенью для видов рака с дерегулированной активностью CDK2, на сегодняшний день не одобрено ни одного средства, селективно нацеливающегося на CDK2. Таким образом, существует необходимость в разработке новых ингибиторов CDK2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[6] Заявитель обнаружил новые соединения, которые являются эффективными ингибиторами CDK2 (см. примеры синтеза 1-227). В частности, было продемонстрировано, что соединения по настоящему раскрытию эффективно ингибируют CDK2. Соединения по

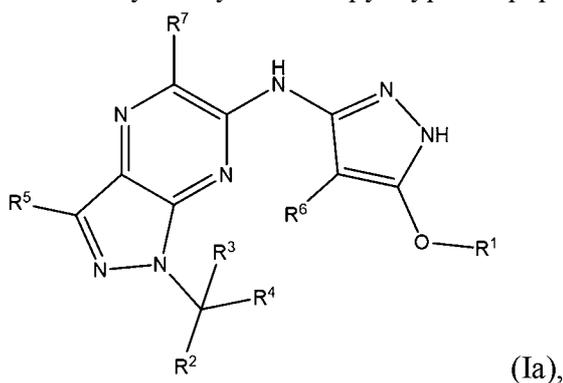
настоящему раскрытию (также упоминаемые здесь как «раскрытые соединения») или их фармацевтически приемлемые соли эффективно ингибируют CDK2 (см. биологический пример 1) и могут быть использованы для лечения различных видов рака. Важно отметить, что раскрываемые соединения являются селективными ингибиторами CDK2, *т. е.* раскрываемые соединения не обладают или обладают низкой активностью по отношению к семейству киназ CDK, особенно CDK1. Преимущества, связанные с такой селективностью, могут включать облегчение эффективного дозирования и снижение целевой токсичности, опосредованной CDK1. Некоторые из раскрытых соединений также обладают преимуществом высокой микросомальной стабильности. Соединения по настоящему раскрытию также могут обладать благоприятными профилями токсичности, связанными с другими некиназными мишенями.

[7] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, определение каждой переменной приведено ниже.

[8] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, определение каждой переменной приведено ниже.

[9] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и одно или более соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль («фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию»).

[10] Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком,

включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I) или формулы (Ia)) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак матки (включая карциносаркому матки (UCS), эндометриоидную карциному тела матки (UCEC)), рак эндометрия, рак молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы (BRCA), TNBC (тройной негативный рак молочной железы), HR+ рак молочной железы (положительный по рецептору гормона рак молочной железы), ER+ рак молочной железы (положительный по рецептору эстрогена рак молочной железы), HR+HER2- рак молочной железы (положительный по рецептору гормона, отрицательный по эпидермальному фактору роста человека 2 рак молочной железы), ER+HER2- рак молочной железы (положительный по рецептору эстрогена, отрицательный по эпидермальному фактору роста человека 2 рак молочной железы), HER2- рак молочной железы (отрицательный по эпидермальному фактору роста человека 2 рак молочной железы), рак молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2- (рак молочной железы с низким уровнем экспрессии эпидермального фактора роста человека 2) и HER2+ рак молочной железы (положительный по эпидермальному фактору роста человека 2 рак молочной железы), рак яичника (например, серозную цистаденокарциному яичника (OV)), рак желудка (включая аденокарциному желудка (STAD)), гастральный рак (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректальный рак, рак поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы (PAAD), рак почки, рак головы и шеи, рак печени, рак предстательной железы, рак кожи, лейкоз (включая AML (острый миелоидный лейкоз)), лимфому (включая В-клеточную лимфому), миелодиспластические синдромы (MDS), миелопролиферативные новообразования (MPN), саркому (SARC), рак пищевода (включая карциному пищевода (ESCA)), рак мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак легкого (включая сквамозную карциному легкого и немелкоклеточный рак легкого, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального фактора роста)+ немелкоклеточный рак легкого), холангиокарциному, адренокортикальную карциному (ACC) или мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В одном варианте осуществления субъект имеет распространенные/рецидивные опухоли с амплификацией CCNE1. В одном варианте осуществления субъект имеет устойчивый к платине или рефрактерный в отношении платины рак яичника с амплификацией CCNE1. В одном варианте осуществления субъект имеет рак эндометрия (с предыдущей терапией на основе платины, например, при этом пациент ранее получал лечение терапией на основе платины), который прогрессировал после 2 или более линий видов терапии (включая терапию на основе платины). В одном варианте осуществления субъект имеет рак эндометрия с амплификацией CCNE1, при котором 2 или более линий видов терапии (которые могут включать предыдущую терапию на основе платины) оказались неэффективными. В одном варианте осуществления субъект имеет гастральный рак (с предыдущей терапией на основе

платины например, при этом пациент ранее получал лечение терапией на основе платины), который прогрессировал после 2 или более линий видов терапии (включая терапию на основе платины). В одном варианте осуществления субъект имеет ER+ HER- рак молочной железы, который прогрессировал, несмотря на лечение одним или несколькими ингибиторами CDK4/6.

[11] В одном варианте осуществления описываемый в данном документе и подлежащий лечению рак (например, рак, описываемый в параграфах [0010], [0020], [0120]-[0129], [0131] и [0133]-[0148], например, рак молочной железы) характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE1.

[12] В одном варианте осуществления описываемый в данном документе и подлежащий лечению рак (например, рак, описываемый в параграфах [0010], [0020], [0120]-[0129], [0131] и [0133]-[0148], например, рак молочной железы) не характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE1.

[13] Раскрытый в данном документе способ лечения дополнительно включает введение субъекту эффективного количества палбоциклиба (например, *ibrance*®), рибоциклиба, абемациклиба, тамоксифена, летрозолола, олапариба (например, *lynparza*®), нирапариба, карбоплатина, цисплатина, паклитаксела, гемцитабина, мегестрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, капецитабина (например, *xeloda*®), регорафениба (например, *stivarga*®), афатиниба (например, *gilotrif*®), осимертиниба (например, *tagrisso*®), гефитиниба (например, *iressa*®), эрлотиниба (например, *tarceva*®), рамуцирумаба (например, *sugamza*®), ингибитора EGFR, пралсетиниба, АВТ-263 (навитоклак), МК-1775 (адавосертиб), ВАУ-1895344, берзосертиба, цераласертиба, SRA-737, LY2603618 (рабусертиб) или трастузумаба (например, *herceptin*®) или их комбинаций. Ингибитор EGFR может быть выбран из афатиниба, осимертиниба, лапатиниба, эрлотиниба, дакомитиниба, позитиниба, нератиниба, гефитиниба JBJ-04-125-02, алфлутиниба (AST 2818), аумолертиниба (ранее альмонертиниб) (HS10296), ВВТ-176, ВІ-4020, ВPI-361175, ВPI-D0316, СН7233163, гилтеритиниба, икотиниба, JND-3229, лазертиниба, назартиниба (EGF 816), авитиниба, РСС-0208027, резивертиниба (ВPI-7711), ТQВ3804, зорифертиниба (AZ-3759) или DZD9008; антитела к EGFR, такого как цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, HLX07, JMT101; или биспецифического антитела к EGFR и MET (например, амивантамаба ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

[14] Настоящее раскрытие также относится к способу ингибирования CDK2 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему раскрытию (например, соединения формулы (I) или формулы (Ia)) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию.

[15] Настоящее раскрытие также относится к применению эффективного количества соединения по настоящему раскрытию (например, соединения формулы (I) или формулы (Ia)), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию, для получения лекарственного препарата для лечения видов рака.

[16] В другом аспекте в данном документе представлено соединение формулы (I) или формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в лечении видов рака.

[17] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, у которого есть заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, где у субъекта наблюдается амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1 выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

[18] Настоящее раскрытие также относится к способу лечения субъекта, у которого есть заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, при этом у субъекта наблюдается амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, подобный контрольному уровню экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

[19] Также в данном документе представлен способ лечения пациента, у которого есть повышенный уровень экспрессии CCNE1 и который страдает от рака в виде солидной опухоли или у которого есть риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[20] Предполагаемый рак в виде солидной опухоли может представлять собой по меньшей мере одно из рака матки (включая карциносаркому матки, эндометриоидную карциному тела матки (UCEC)), рака эндометрия, рака молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы, TNBC (тройной негативный рак молочной железы), ER (рецептор эстрогена)+HER2 (эпидермальный фактор роста человека 2)- рака молочной железы, HR (рецептор гормона)+HER2 (эпидермальный фактор роста человека 2)- рака молочной железы, HER2- рака молочной железы и HER2+ рака молочной железы), рака яичника (например, серозной цистаденокарциномы яичника), рака желудка (включая аденокарциному желудка), гастриального рака (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака почки, рака головы и шеи, рака печени, рака предстательной железы, рака кожи, лимфомы (включая В-клеточную лимфому), саркомы, рака пищевода (включая карциному пищевода и аденокарциному пищевода), рака мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря (BLCA)), рака легкого (включая сквамозную карциному легкого и немелкоклеточный рак легкого, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального

фактора роста)+ немелкоклеточный рак легкого), холангиокарциномы, аденокортикальной карциномы или мезотелиомы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[21] Термин «галоген», используемый в данном документе, означает галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

[22] Термин «алкил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как «алкокси» или «галогеналкил» и т. п., означает насыщенный алифатический с прямой или разветвленной цепью моновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, *т. е.* (C₁-C₄)алкил. Как используется в данном документе, «(C₁-C₄)алкильная» группа означает радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил и т. п.

[23] Термин «алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный -O-алкилом. Например, «(C₁-C₄)алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

[24] Термин «циклоалкил» относится к моноциклической насыщенной углеводородной кольцевой системе. Если не указано иное, циклоалкил содержит 3-10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил имеет от 3 до 6 атомов углерода. Например, C₃-C₁₀ циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не описано иное, «циклоалкил» содержит от трех до десяти атомов углерода.

[25] Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 4-12-членной неароматической кольцевой системы, содержащей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (*например*, NO), кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон («4-12 членный гетероциклил»). В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 3-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (*например*, NO), кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон. В некотором варианте осуществления гетероциклил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (*например*, NO), кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон. В гетероциклильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Иллюстративные гетероциклильные группы включают азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, тетрагидропиридинил и т. п.

[26] Термин «гетероарил» относится к радикалу 4-12-членной моноциклической или

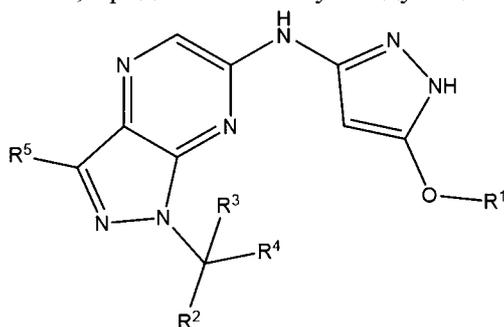
бициклической $4n+2$ ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6 или 10 π электронов, общих в циклической структуре), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероарил»). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, как определено выше, слито с одной или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца обозначает количество членов кольца в слитой (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. Бициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и т. п.), точка присоединения может находиться на любом кольце, т. е. либо на кольце, несущем гетероатом (например, 2-индолил), либо на кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например, 6-10-членный гетероарил, при этом термин «членный» относится к отличным от водорода кольцевым атомам во фрагменте

[27] Специалисту в данной области будет понятно, что определенные соединения, раскрываемые в данном документе, могут существовать в таутомерных формах, и все такие таутомерные формы соединений попадают в объем настоящего изобретения. Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы определенной структуры соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения π электронов и атома (обычно Н).

Соединения по настоящему раскрытию

[28] В данном документе раскрыты варианты осуществления соединений, характеризующихся общей структурой формулы (I) или формулы (Ia). Настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака. Эти соединения являются селективными ингибиторами CDK2.

[29] В первом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 галогенами;

R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил или кольцо А, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, CN и OH, и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 4-12-членного гетероциклила, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила необязательно замещен 1-4 R^c , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^c ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, с образованием кольца В, где кольцо В представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклил, где C_3 - C_{10} циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^b , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из NR^d , O и S, и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^b ;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила, нафтила, 4-12-членного гетероциклила и 4-12-членного гетероарила, при этом каждый из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила и нафтила необязательно замещен 1-4 R^a , при этом 4-12-членный гетероциклил и 4-12-членный гетероарил имеют 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^a ;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^c , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; или

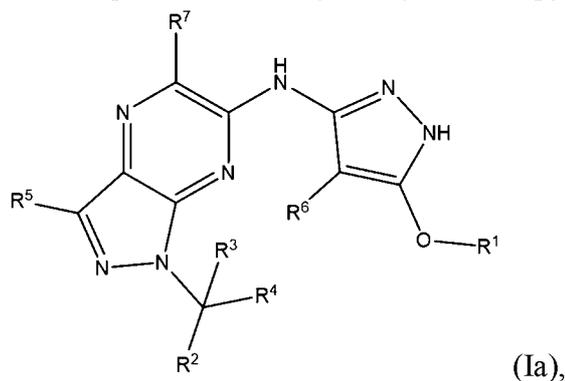
каждый R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN и C_1 - C_4 алкила, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из

галогена и OH.

[30] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и D;

R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил или кольцо A, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, D, CN и OH, и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H, D, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 4-12-членного гетероциклила, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила необязательно замещен 1-4 R^c , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^c ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, с образованием кольца B, где кольцо B представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклил, где C_3 - C_{10} циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^b , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из NR^d , O и S, и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^b ;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила, нафтила, 4-12-членного гетероциклила и 4-12-членного гетероарила, при этом каждый из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила и нафтила необязательно замещен 1-4 R^a , при этом 4-12-членный гетероциклил и 4-12-членный гетероарил имеют 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^a ;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют $=O$, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^c , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; или

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C_1 - C_6 алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, D и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, D и OH;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, CN и C_1 - C_4 алкила, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH;

R^6 представляет собой H или D; и

R^7 представляет собой H или D.

[31] В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, где каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^c , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; или каждая R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[32] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил или кольцо A, где C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, CN и OH, и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d ; или R^4 выбран из группы, состоящей из H, D и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

[33] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 галогенами.

[34] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или этил,

каждый из которых необязательно замещен 1-4 галогенами или D.

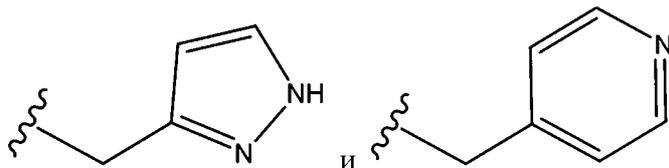
[35] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила, этила, CF_3 , CH_2F и CHF_2 .

[36] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила, этила, CD_3 , CD_2H , CDH_2 , CF_3 , CH_2F и CHF_2 .

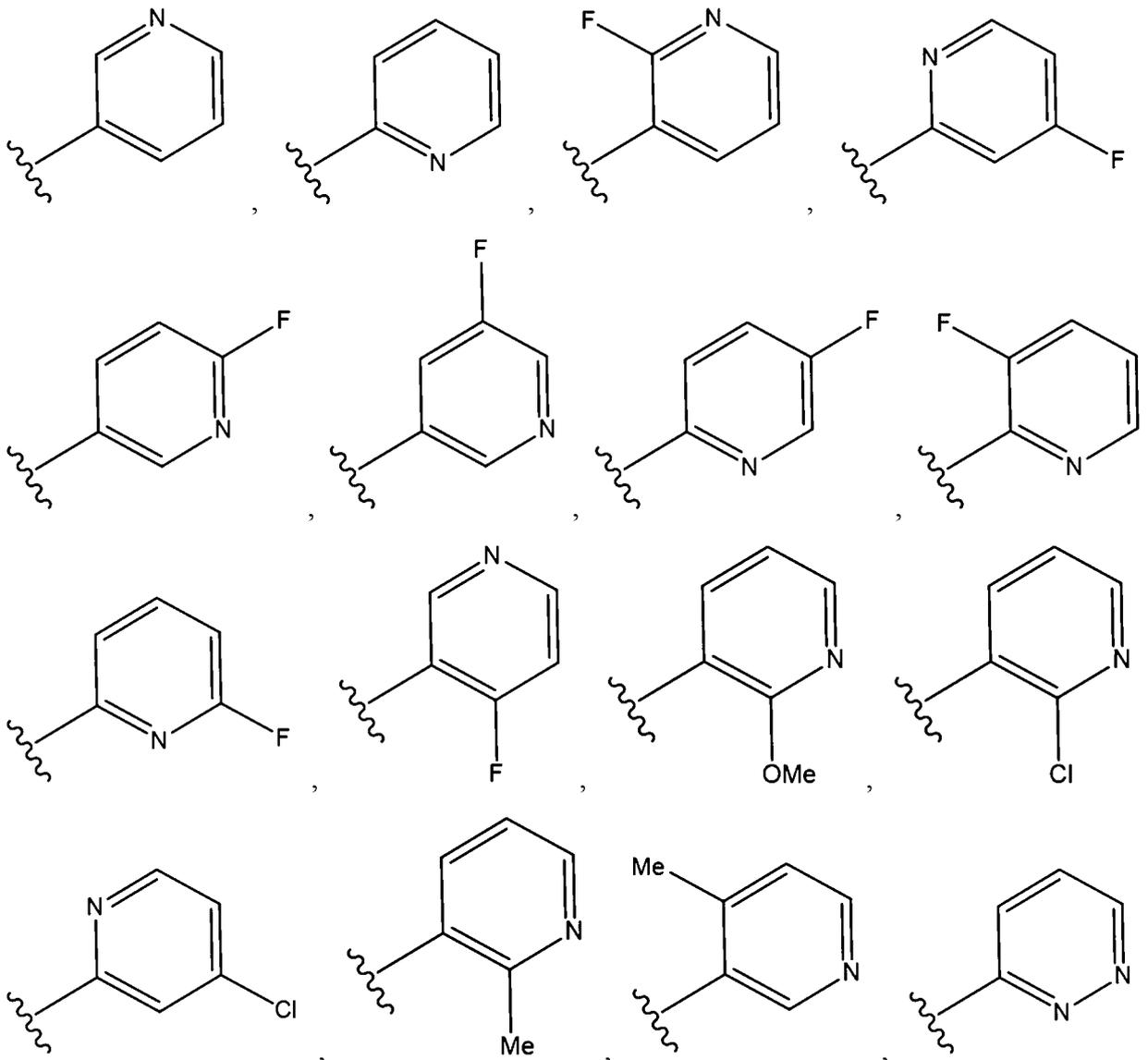
[37] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CHF_2 .

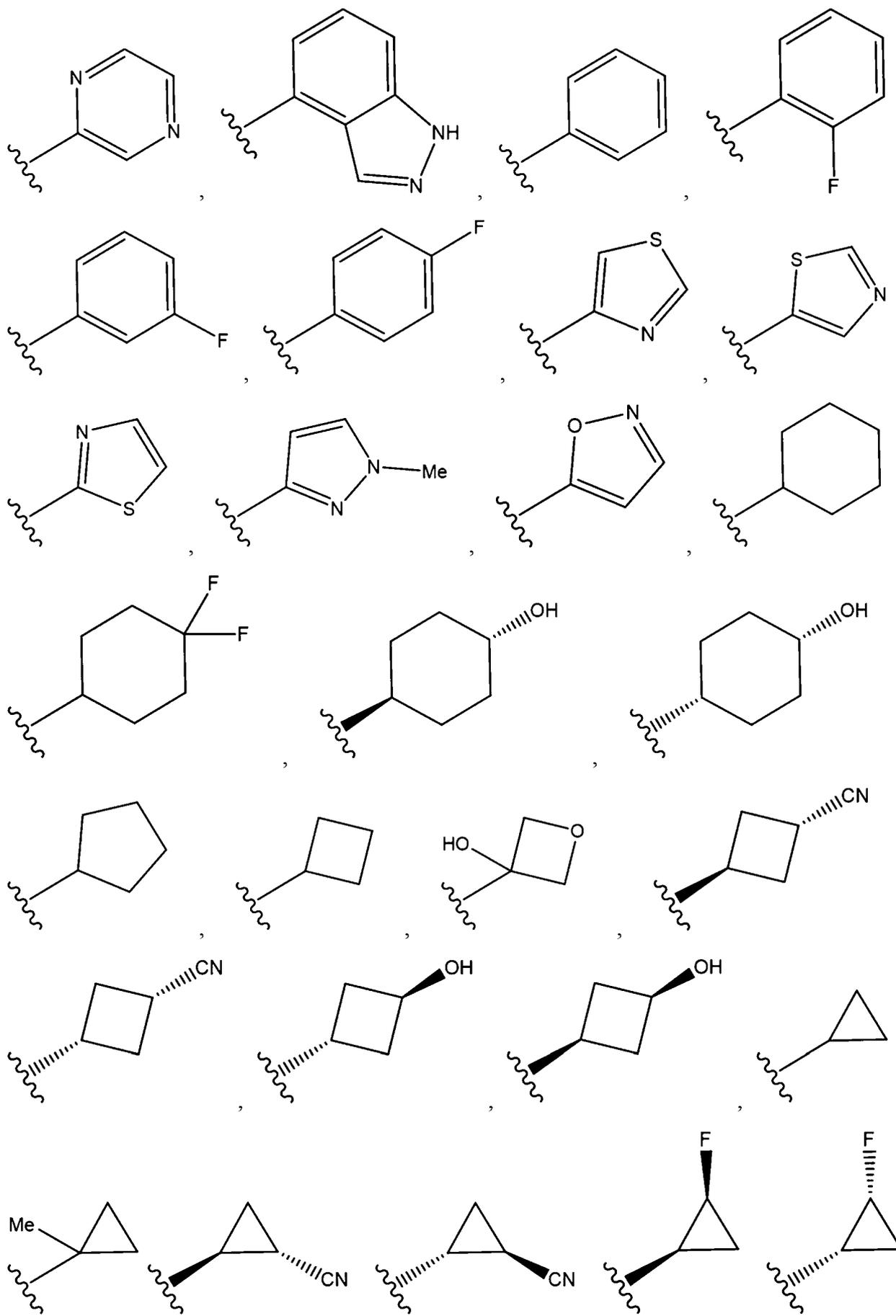
[38] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CD_3 .

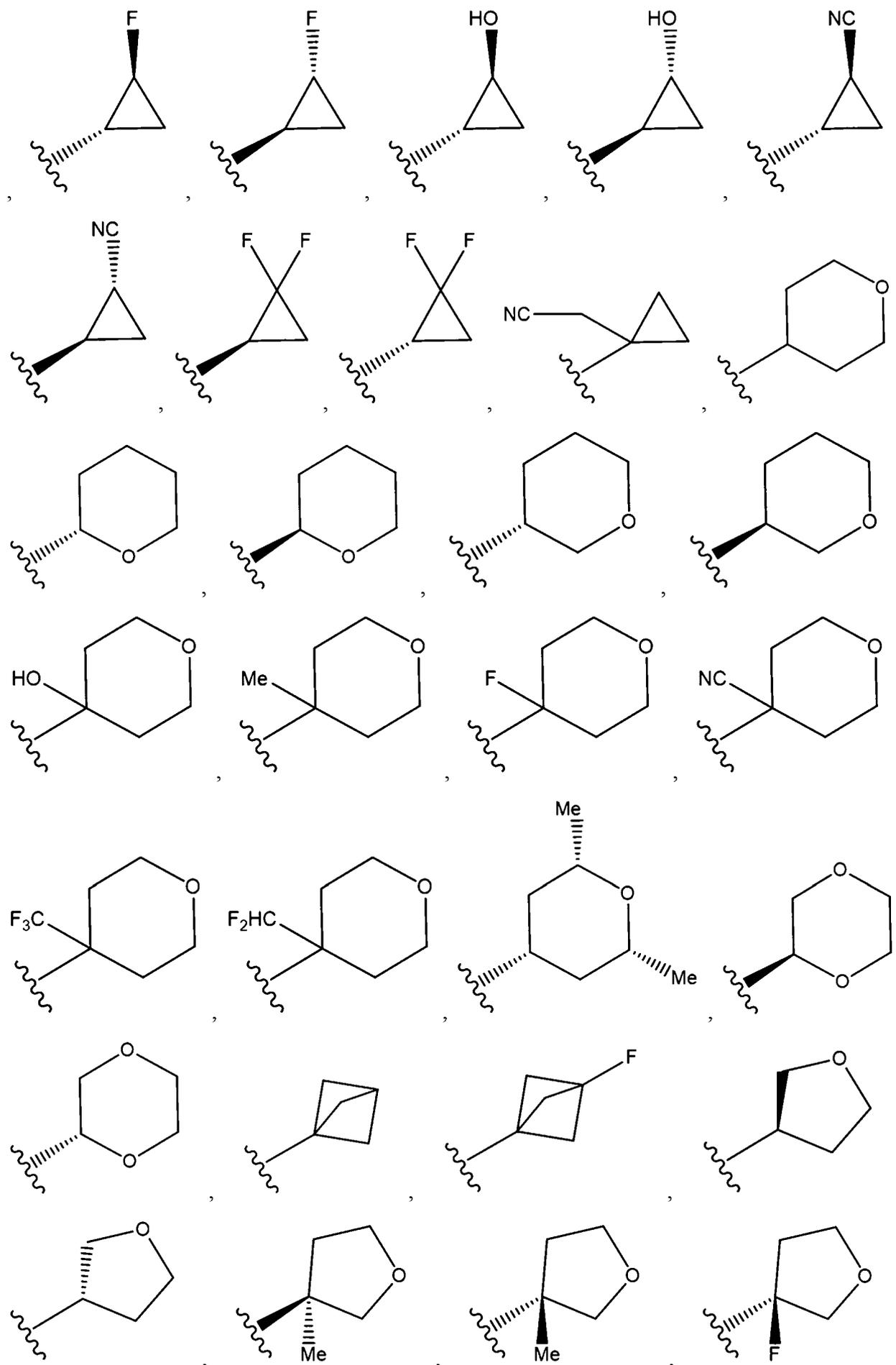
[39] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из кольца A, метила, этила, $CH(OH)CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, CH_2 , CH_2OH

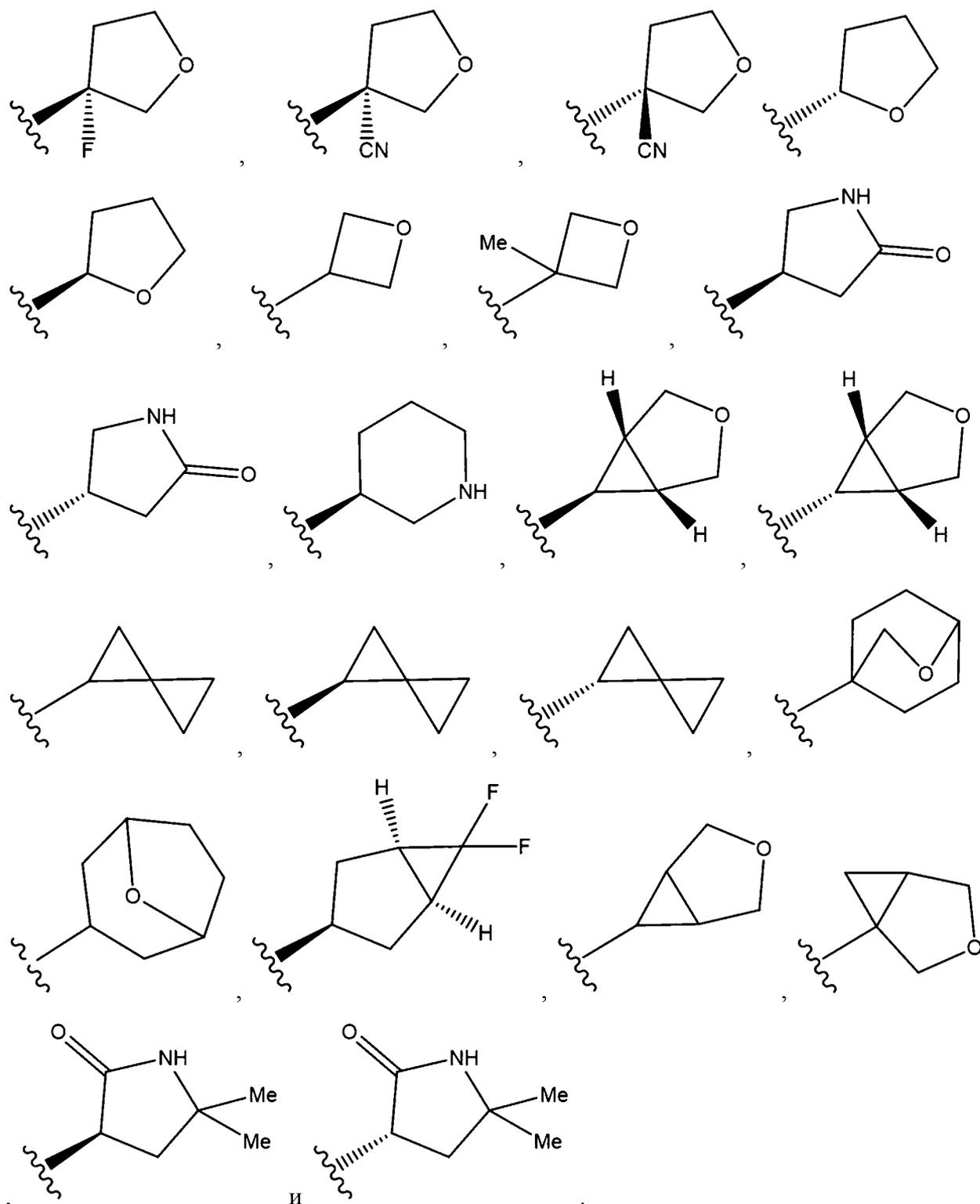


[40] В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбран из группы, состоящей из



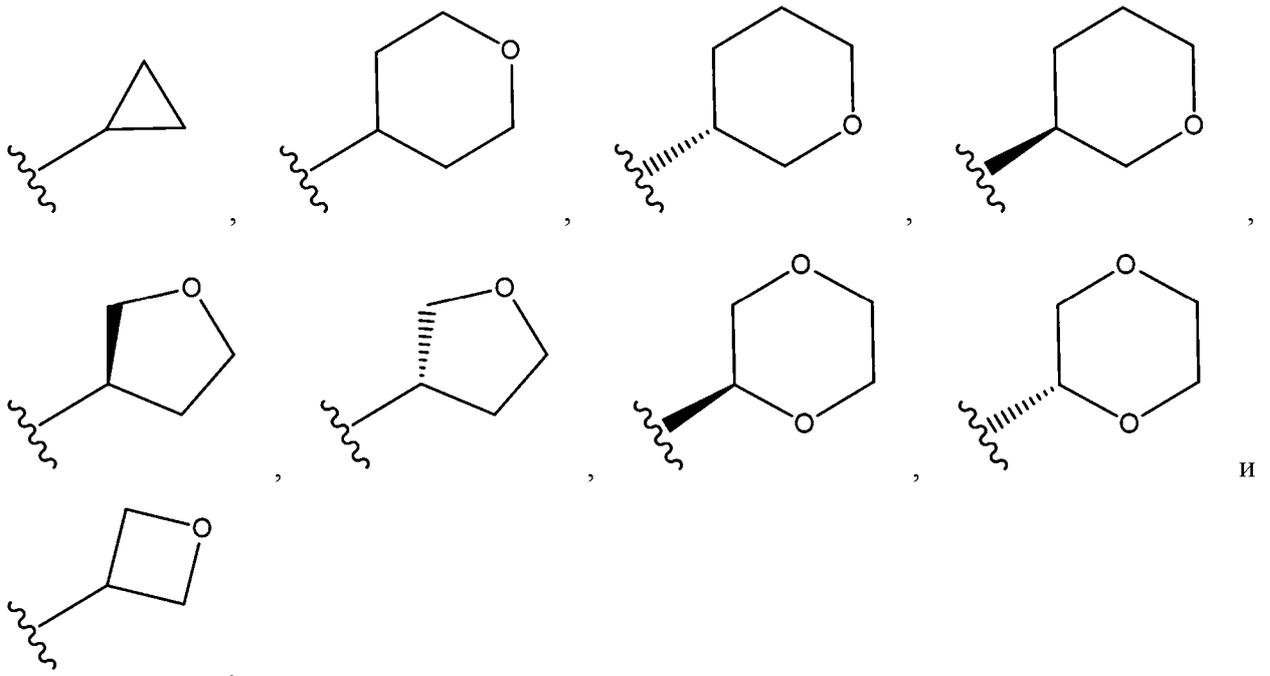






[41] В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, OCH₃, метила, CH₂CN, CF₃ и CHF₂; или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O.

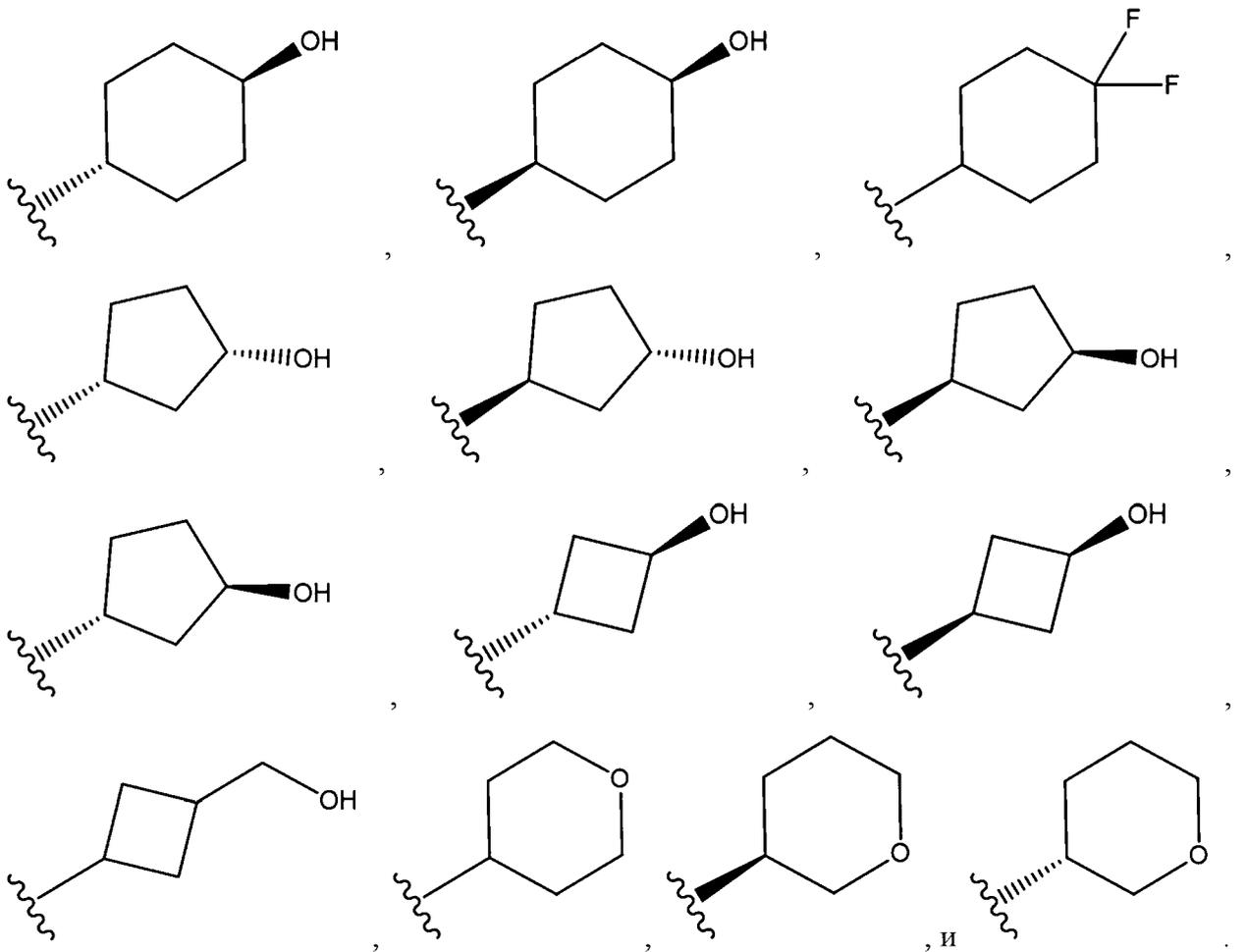
[42] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, CH(OH)CH₃, CH₂F, CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂, CH₂OH,



[43] В некоторых вариантах осуществления R^c выбран из OH и F.

[44] В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из группы, состоящей

из



[45] В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из OH, F и CH_2OH .

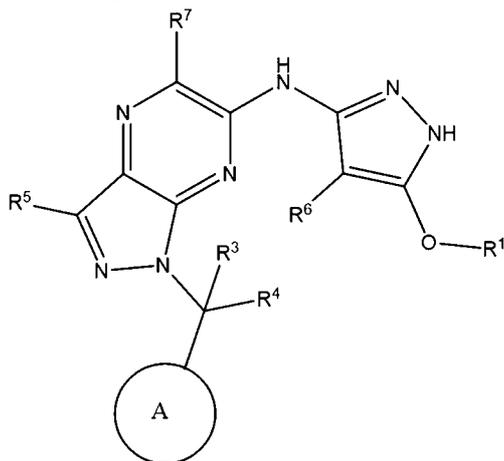
[46] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила и этила, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, CH_2F , CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2 , CH_2OH .

[47] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный OH или F.

[48] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или метил.

[49] В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, метила и $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

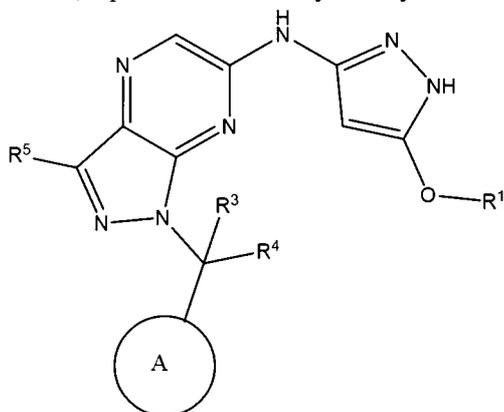
[50] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (IIa):



(IIa),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[51] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (II):



(II),

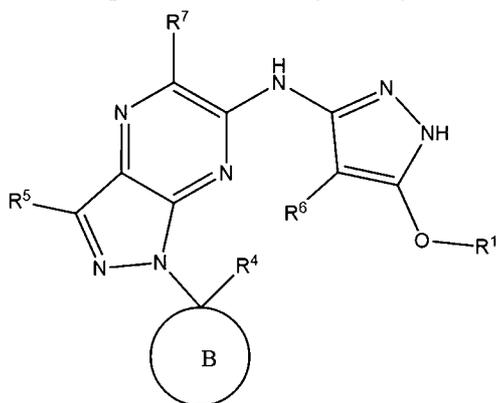
или его фармацевтически приемлемой соли.

[52] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, где каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

[53] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо

галогена, OH и CN.

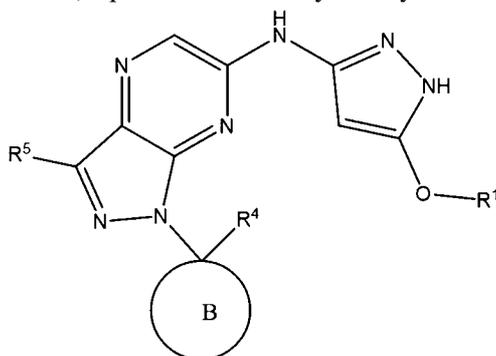
[61] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (Ша):



(Ша),

или его фармацевтически приемлемой соли.

[62] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (Ш):



(Ш),

или его фармацевтически приемлемой соли.

[63] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

[64] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

[65] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

[66] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

[67] В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, изобутила и *трет*-бутила, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, CN и 5-6-членного гетероарила.

[68] В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, изобутила и *втор*-бутила, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN и 5-6-членного гетероарила.

[69] В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, где каждый из C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой 4-10-членный гетероцикл) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

[70] В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, D, C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, где каждый из C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой 4-10-членный гетероцикл) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена и OH.

[71] В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, циклопропила и оксетанила, каждый из которых необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой оксетанил) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

[72] В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, D, метила, этила, циклопропила и оксетанила, каждый из которых необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой оксетанил) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена и OH.

[73] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

[74] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой D.

[75] В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H или CH₃.

[76] В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, D и CH₃.

[77] В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H.

[78] В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой D.

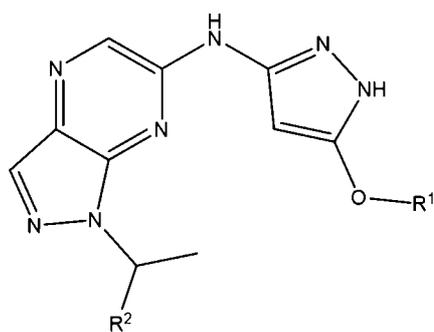
[79] В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, метила и этила, где метил и этил необязательно замещены OH.

[80] В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, CN, метила и этила, где метил и этил необязательно замещены OH.

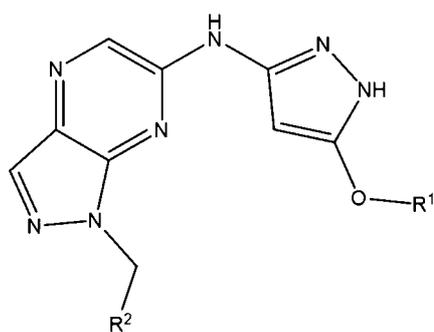
[81] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

[82] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой D.

[83] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой IVa-1 или IVb-1:



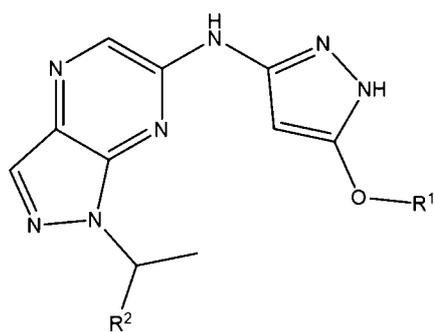
(IVa-1) или



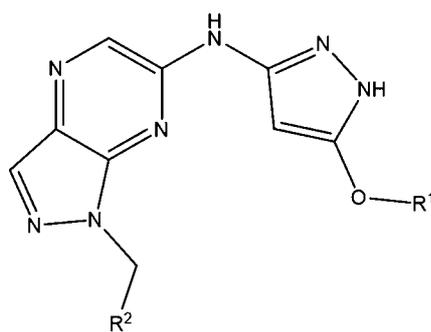
(IVb-1),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[84] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой IVa, или IVb:



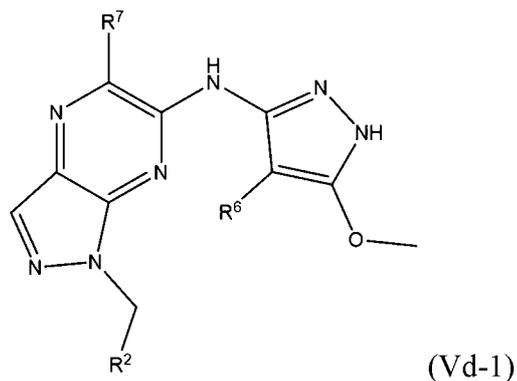
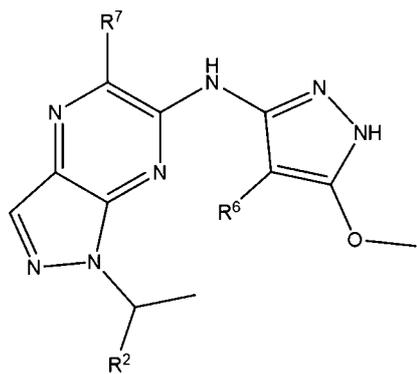
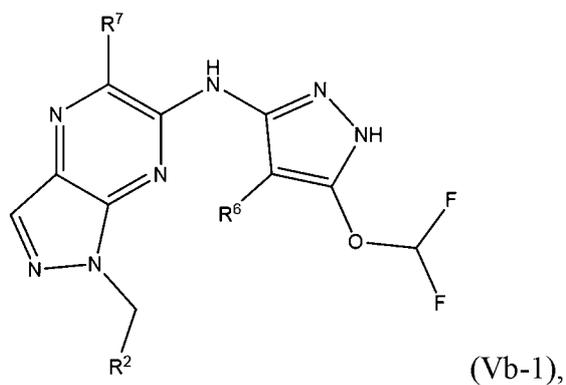
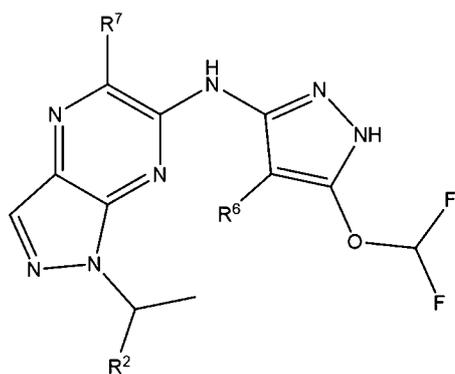
(IVa), или



(IVb),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[85] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединения формулы Va-1, Vb-1, Vc-1 и Vd-1:

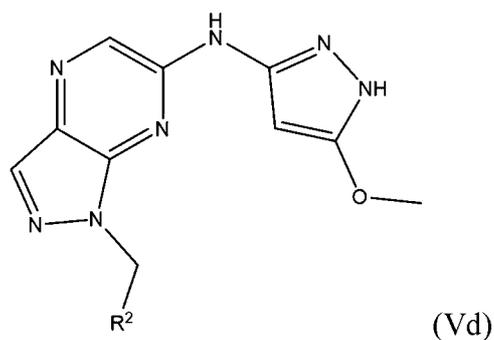
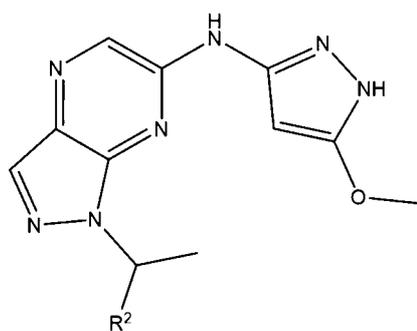
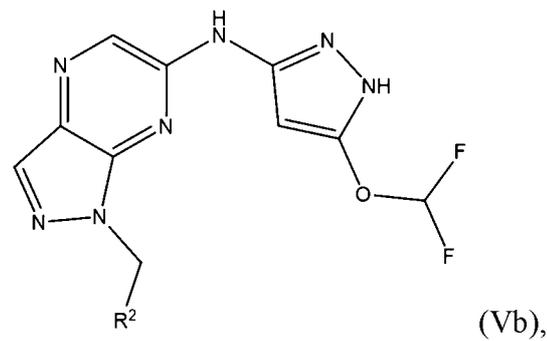
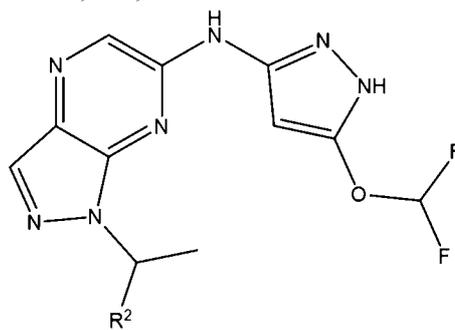


или его фармацевтически приемлемой соли.

[86] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой D.

[87] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой D.

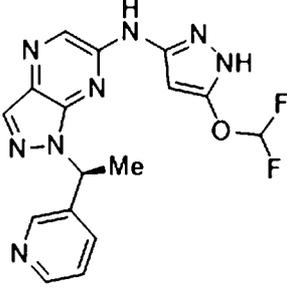
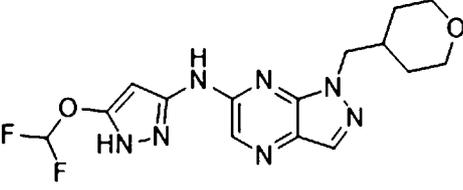
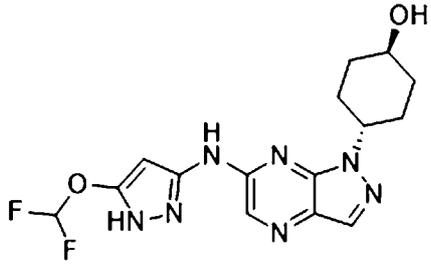
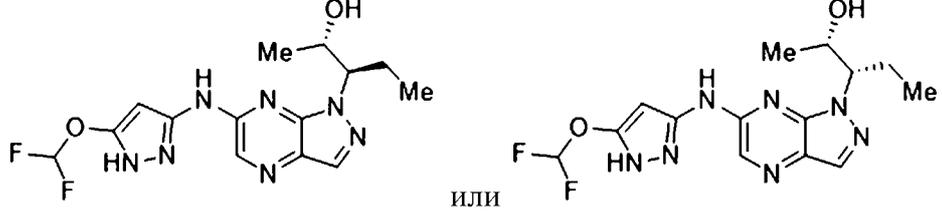
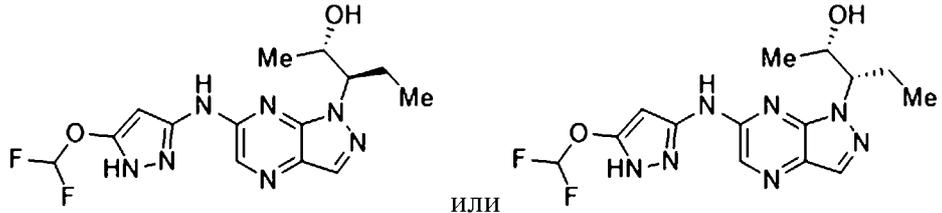
[88] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединения формулы Va, Vb, Vc и Vd:

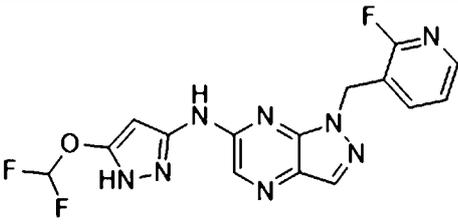
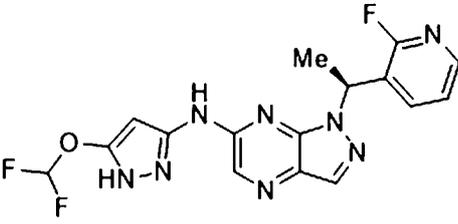
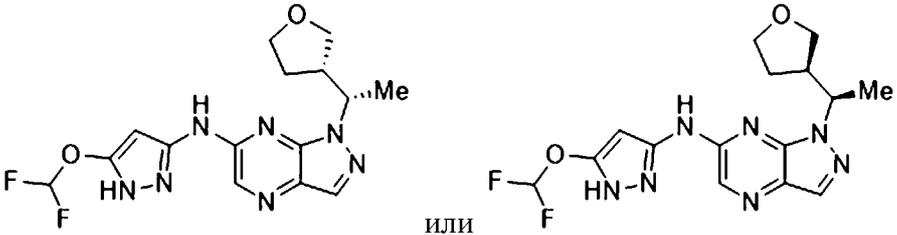
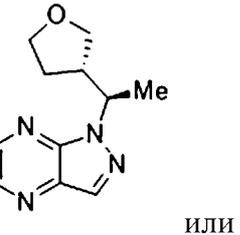
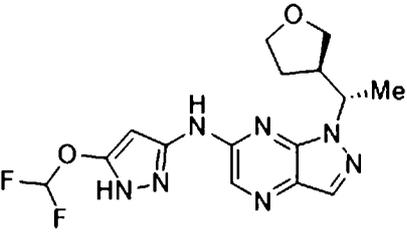
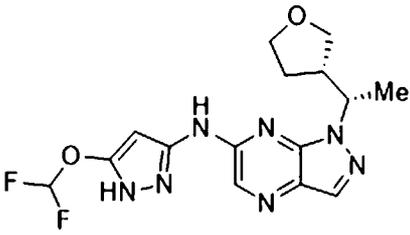
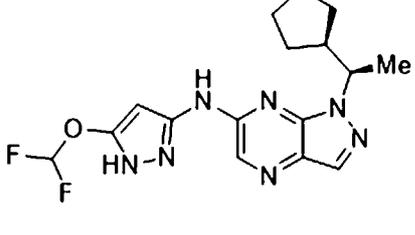
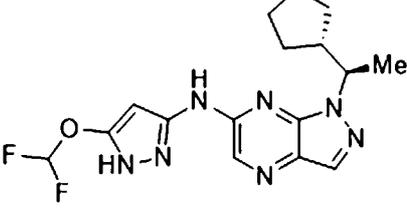


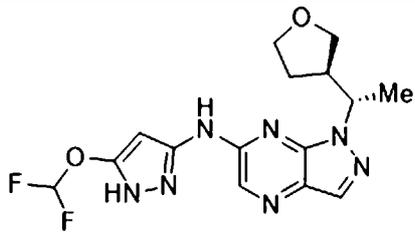
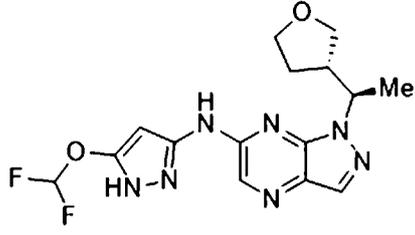
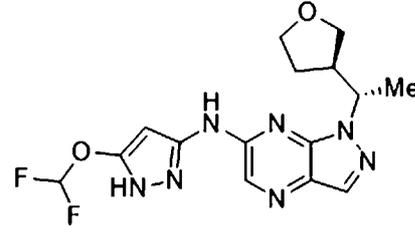
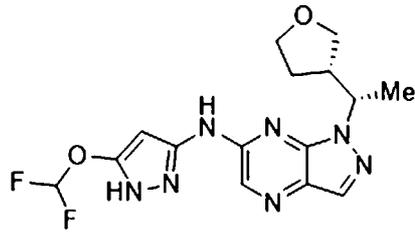
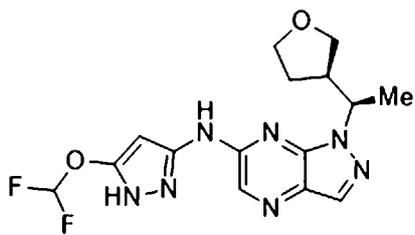
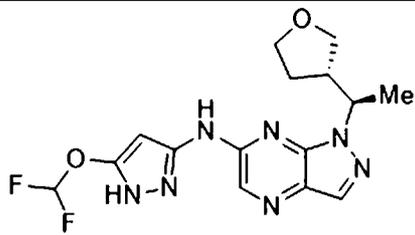
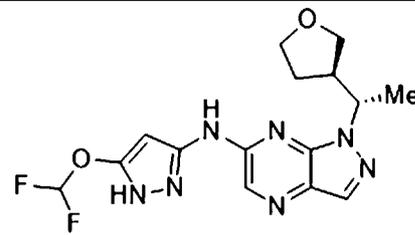
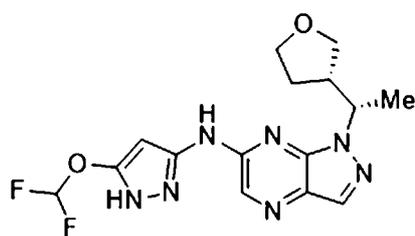
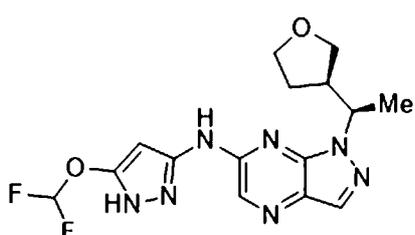
или его фармацевтически приемлемой соли.

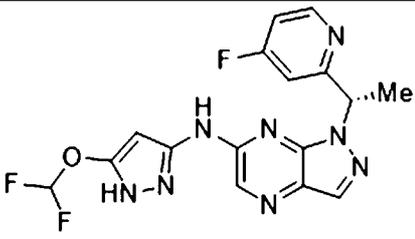
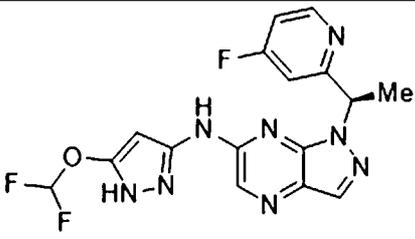
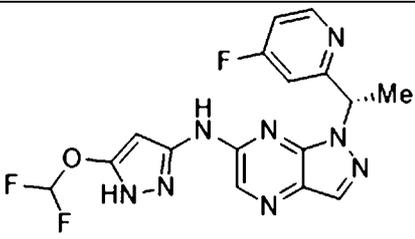
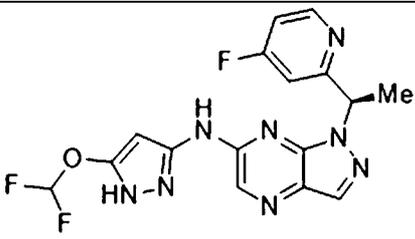
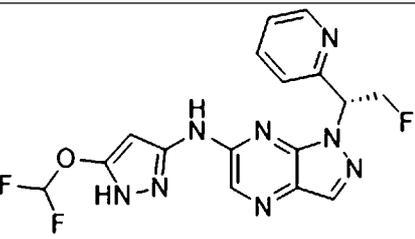
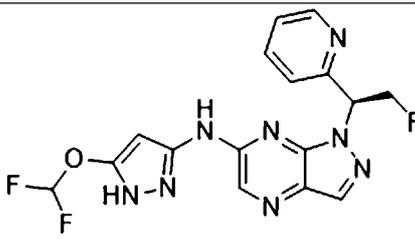
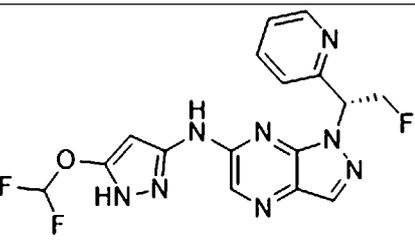
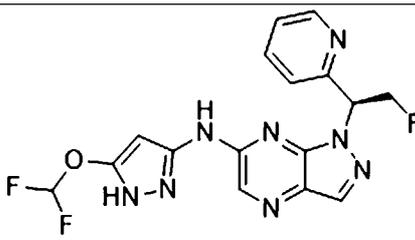
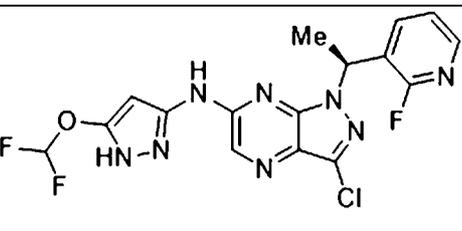
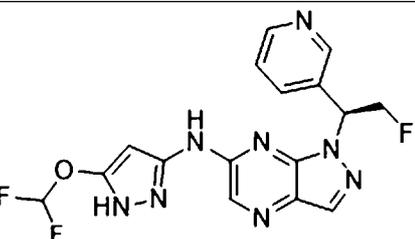
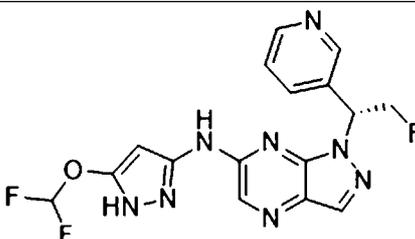
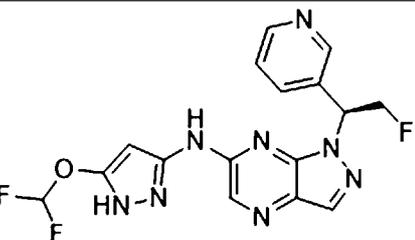
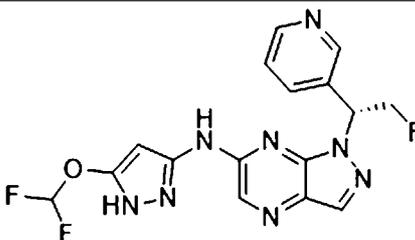
[89] В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из следующей таблицы.

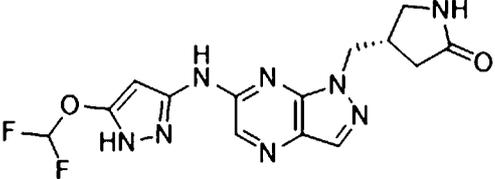
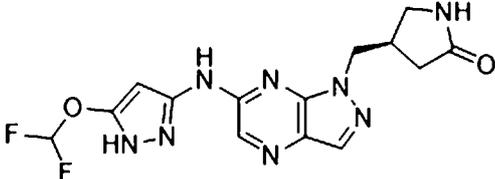
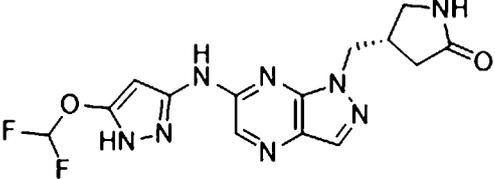
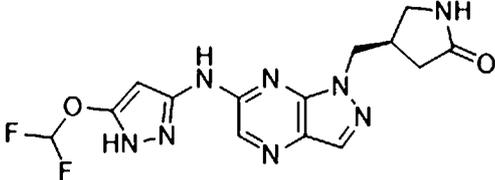
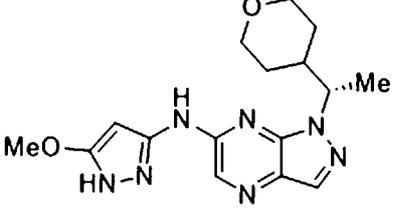
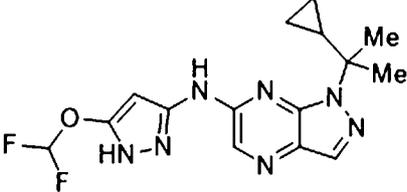
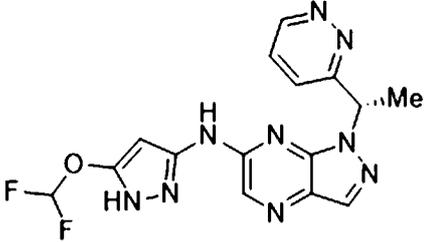
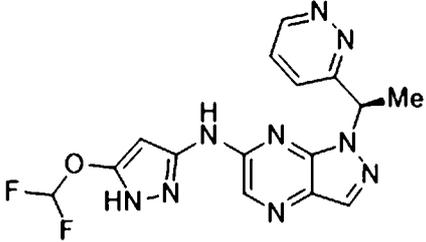
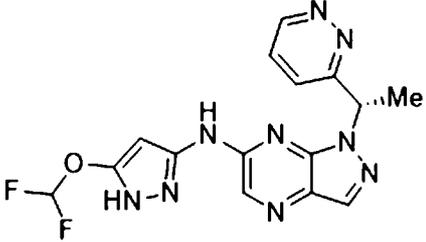
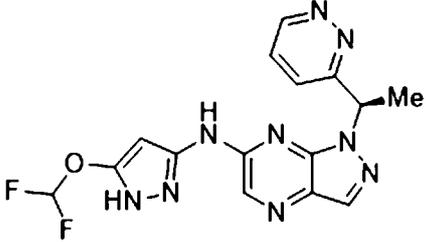
[90]

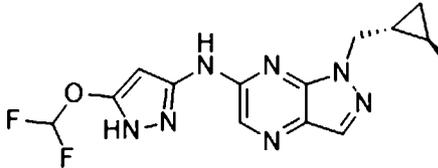
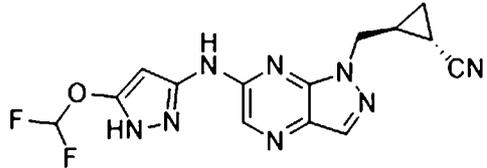
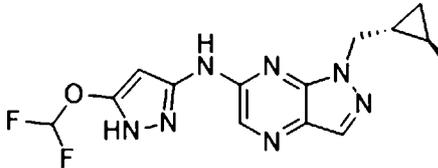
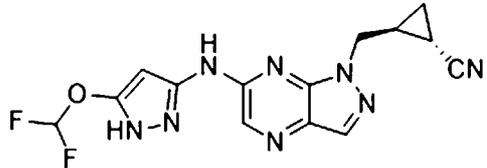
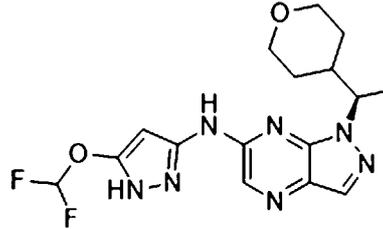
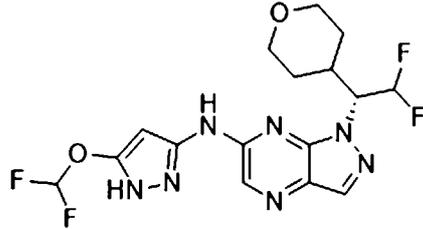
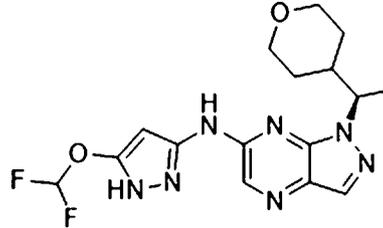
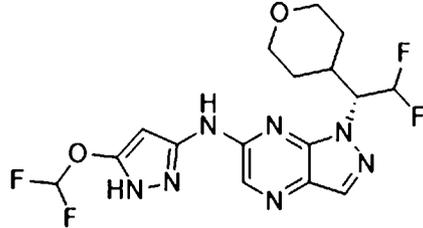
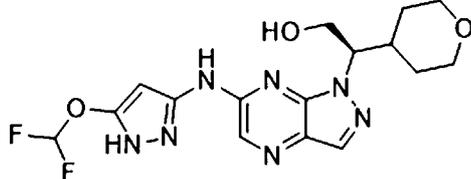
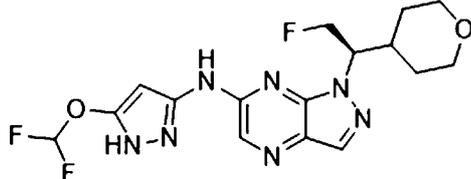
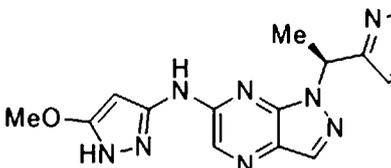
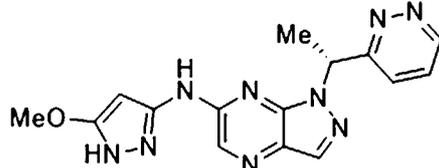
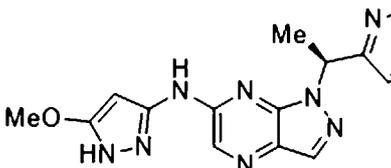
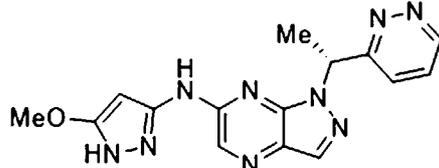
Номер примера	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

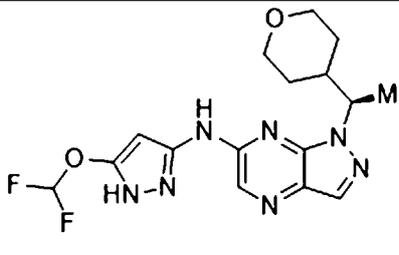
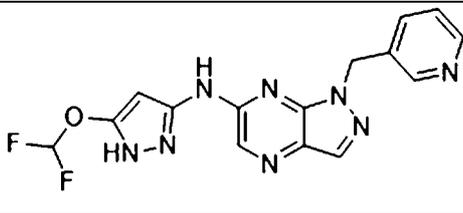
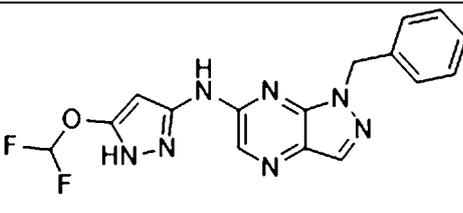
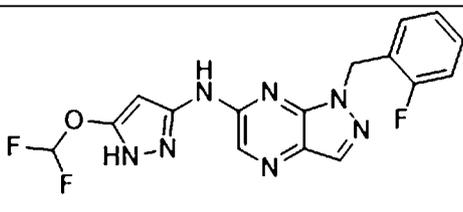
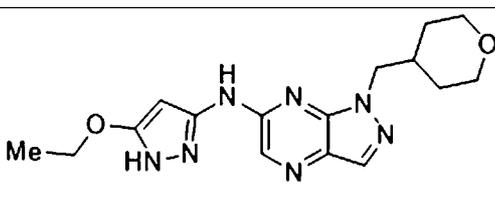
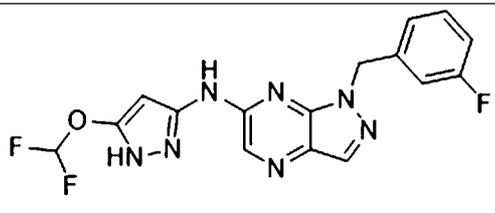
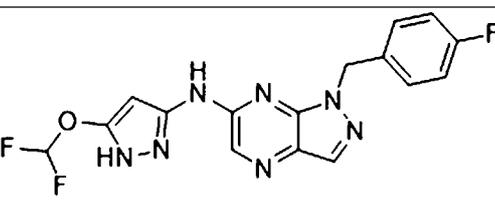
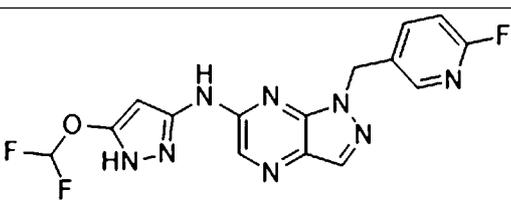
7	
8	
9	 <p>или</p>  <p>или</p> 
10	 <p>или</p>  <p>или</p> 

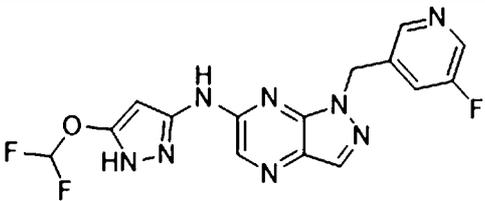
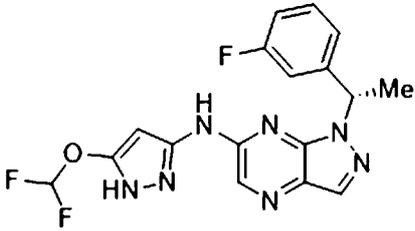
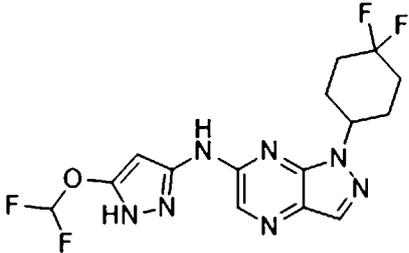
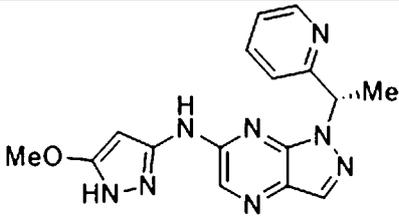
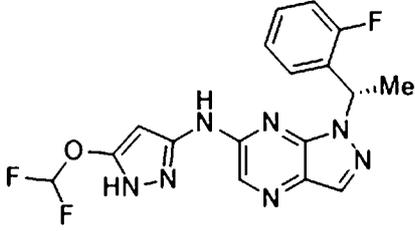
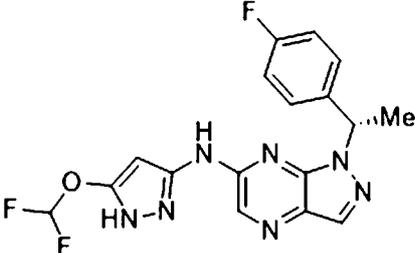
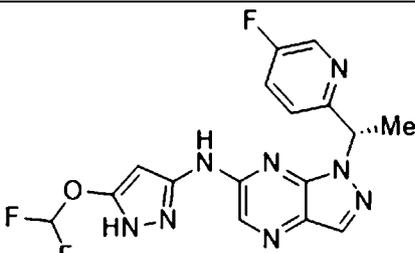
	
11	 или  или  или 
12	 или  или  или 

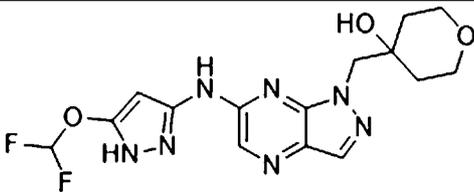
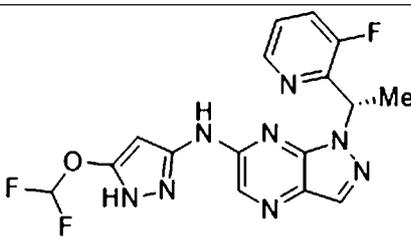
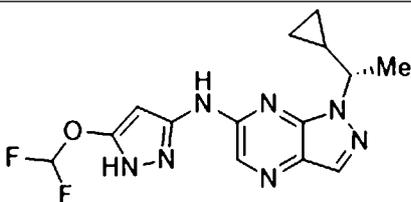
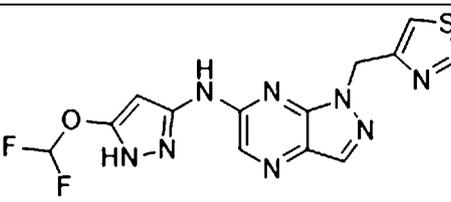
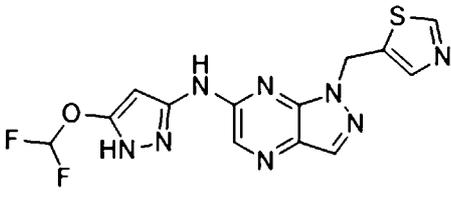
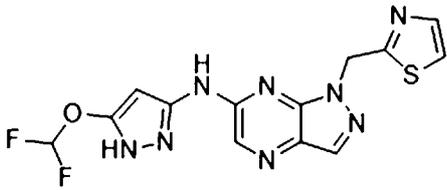
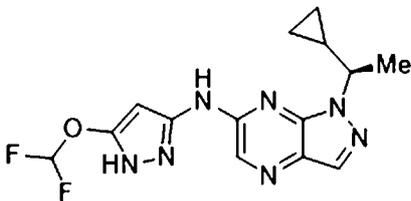
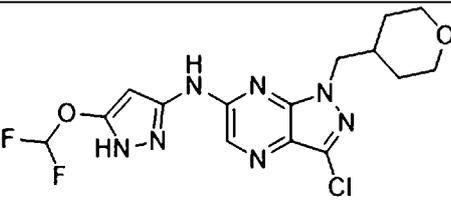
13	 ИЛИ 
14	 ИЛИ 
15	 ИЛИ 
16	 ИЛИ 
17	
18	 ИЛИ 
19	 ИЛИ 

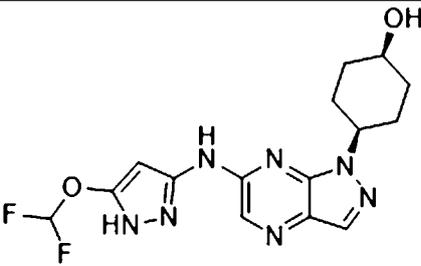
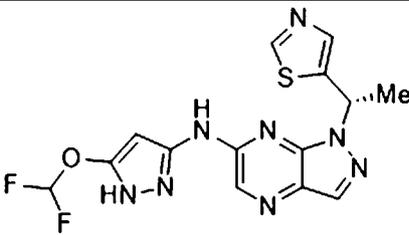
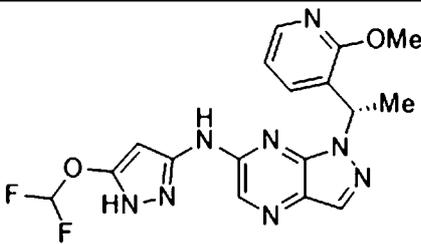
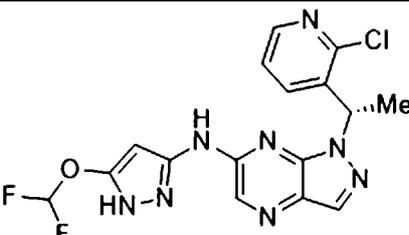
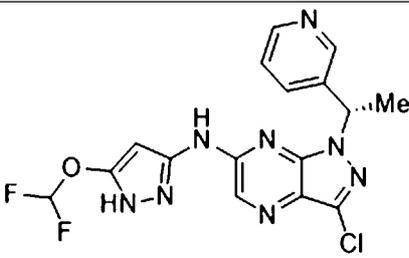
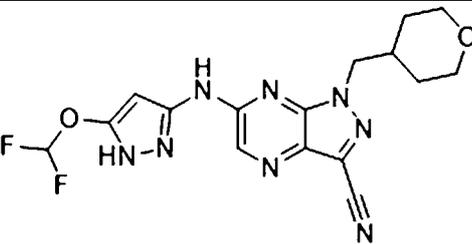
20	 <p style="text-align: right;">ИЛИ</p> 
21	 <p style="text-align: right;">ИЛИ</p> 
22	
23	
24	 <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> 
25	 <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> 

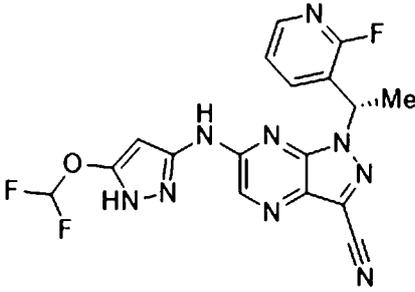
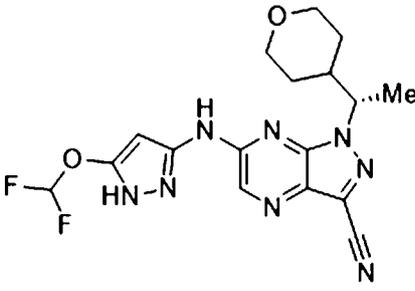
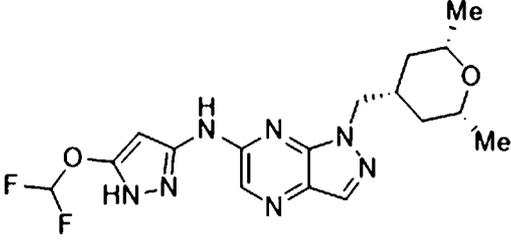
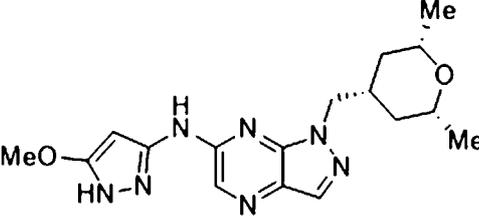
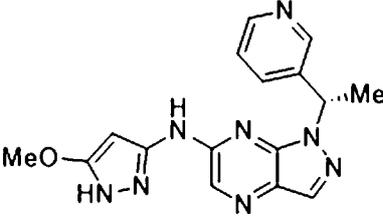
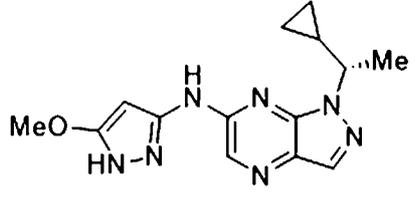
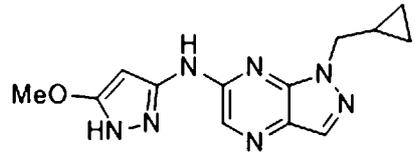
26		 или
27		 или
28		 или
29		 или
30		
31		
32		 или
33		 или

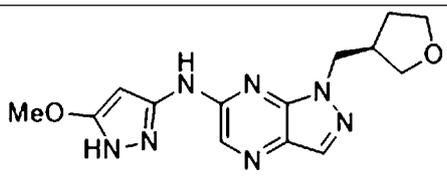
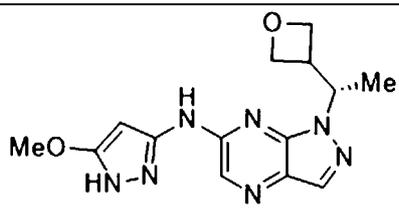
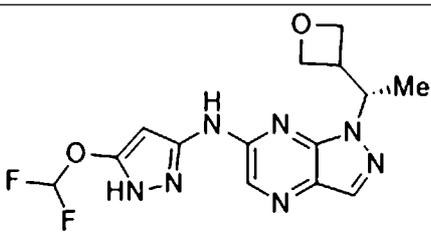
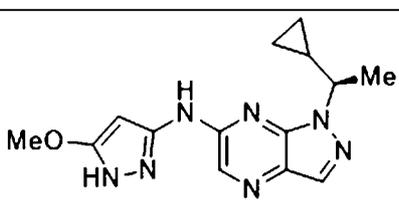
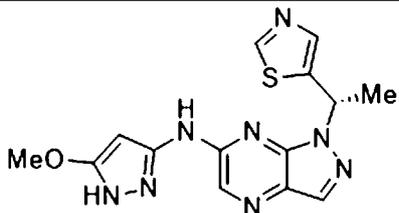
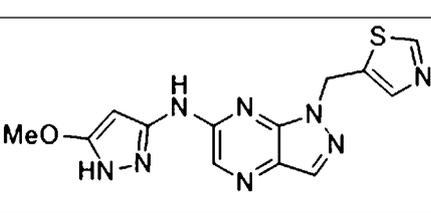
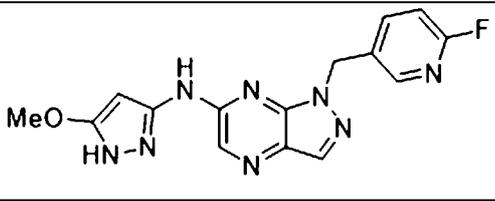
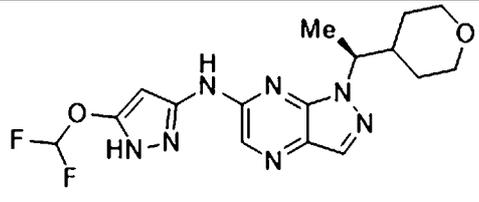
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

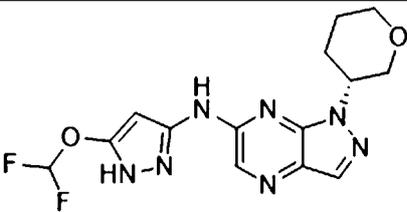
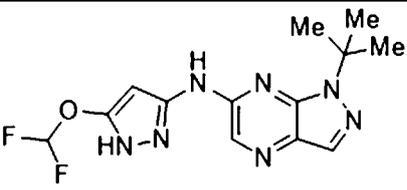
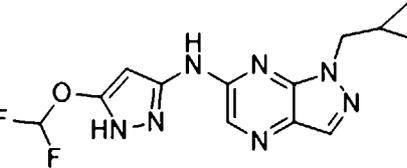
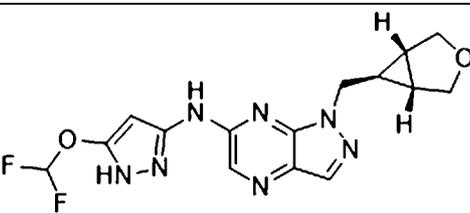
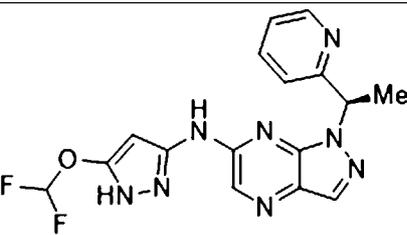
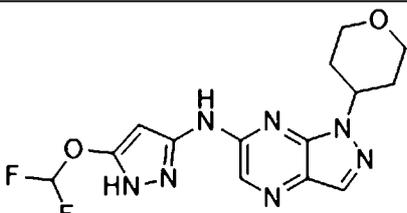
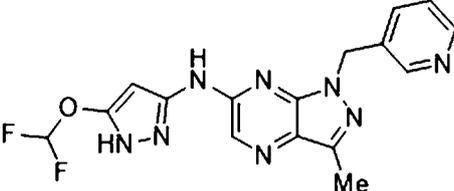
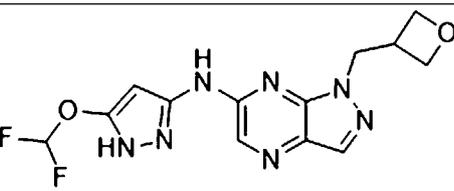
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

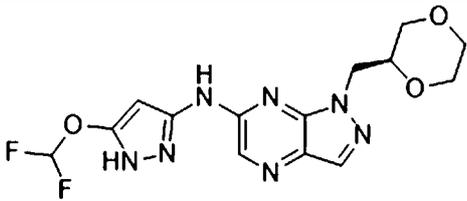
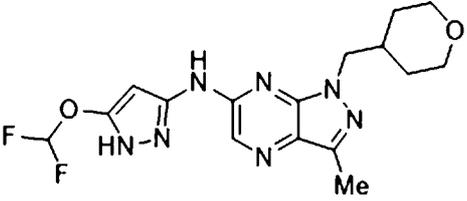
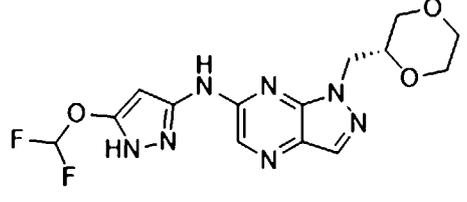
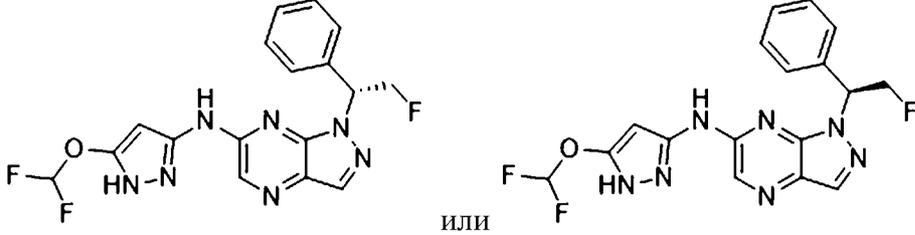
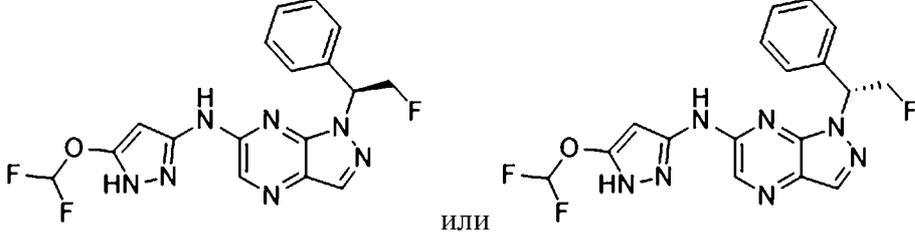
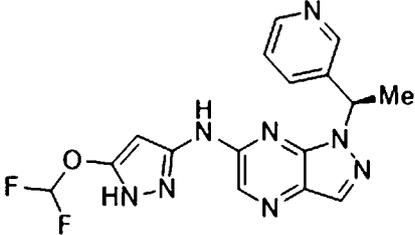
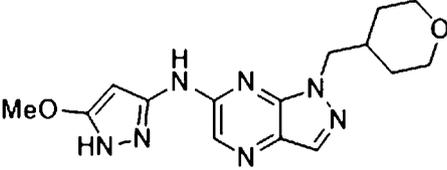
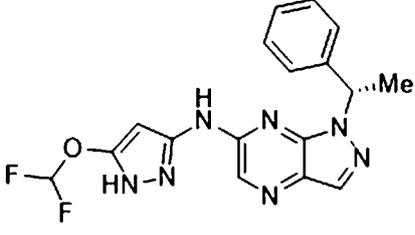
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

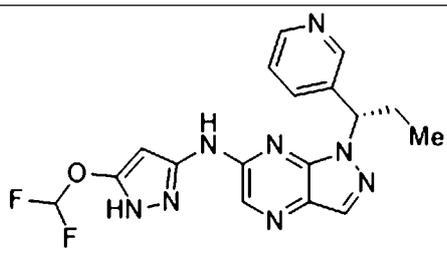
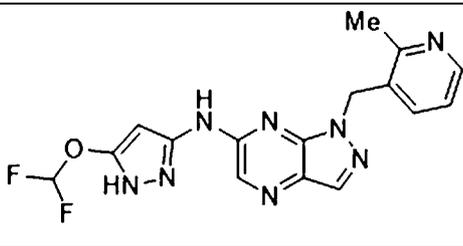
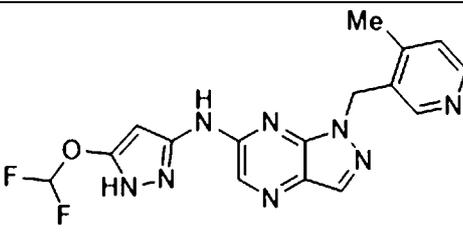
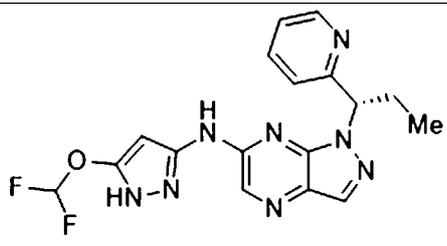
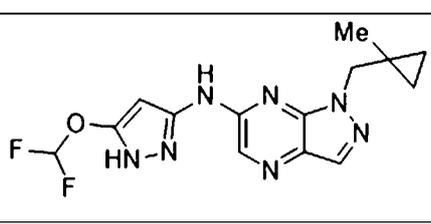
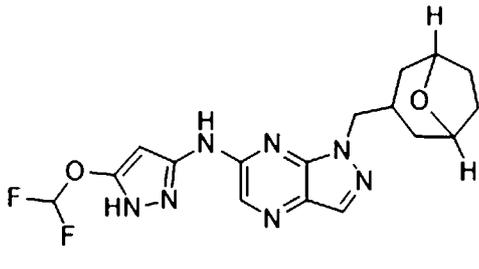
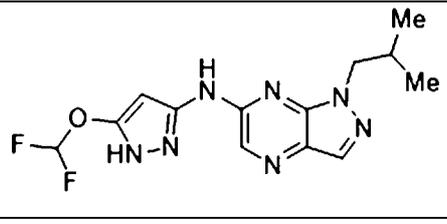
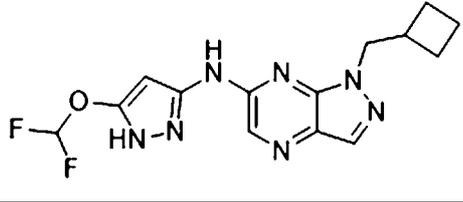
57	
58	
59	
60	
61	
62	

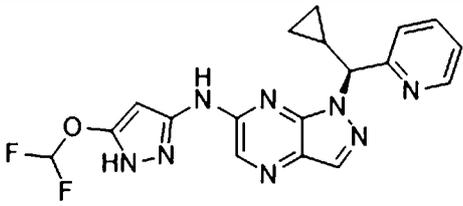
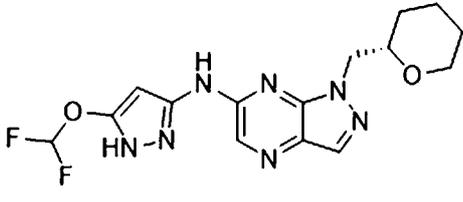
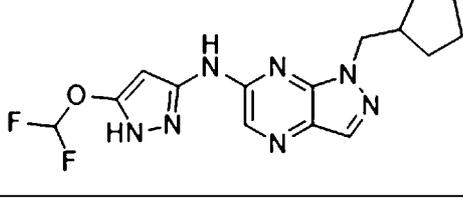
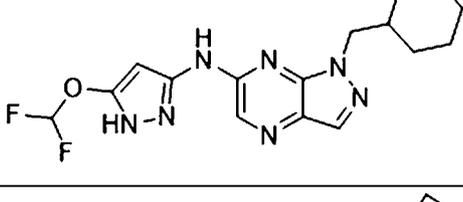
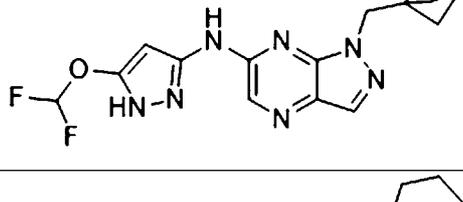
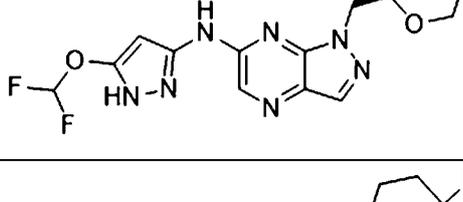
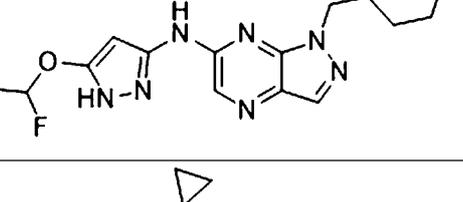
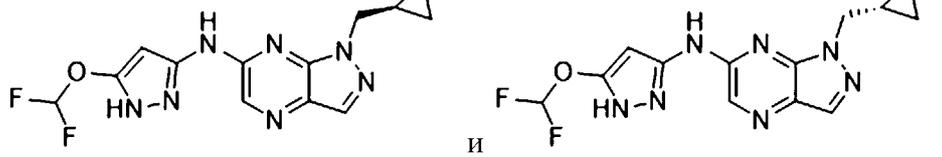
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

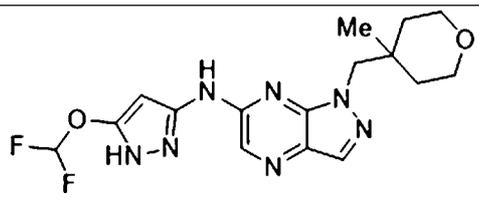
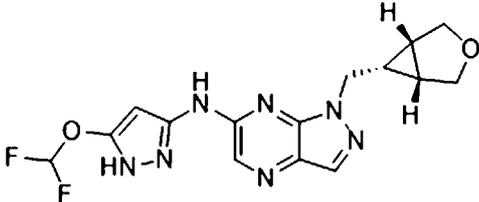
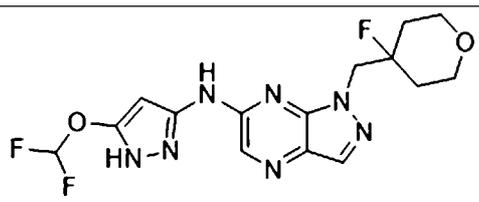
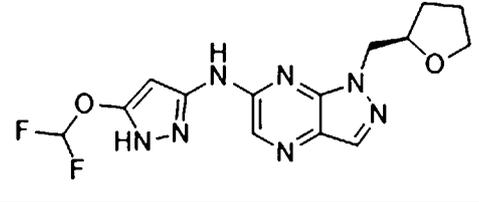
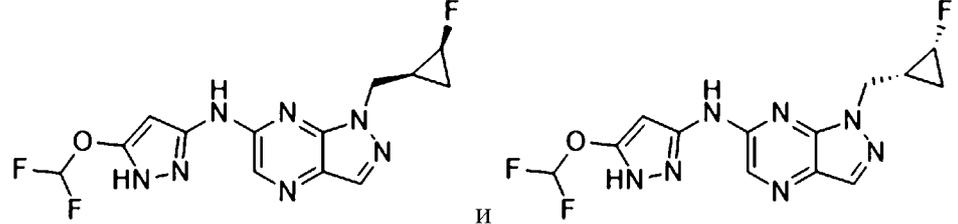
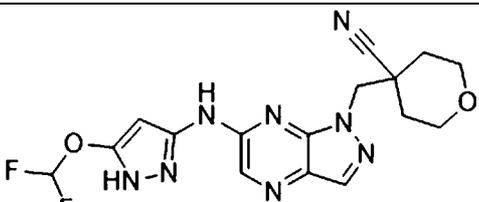
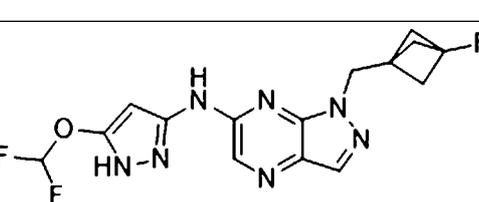
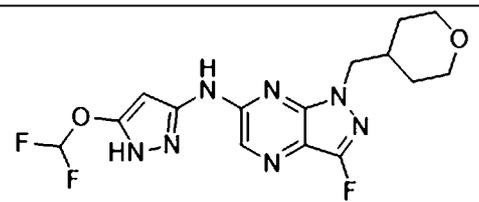
70	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CCO3</chem>
71	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)C(C)CO3</chem>
72	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)C(C)CO3C4=CN=C(C4)OC(F)F</chem>
73	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CC4CC4C</chem>
74	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CC4=NC=C(S4)C</chem>
75	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CC4=NC=C(S4)</chem>
76	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CC4=CC=C(C=C4)F</chem>
77	 <chem>COC1=CN=C2C(=N1)N=C(N2)N3C(=O)CC4OC(C)CCO4C5=CN=C(C5)OC(F)F</chem>

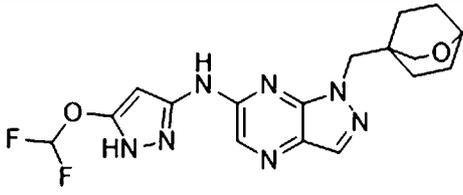
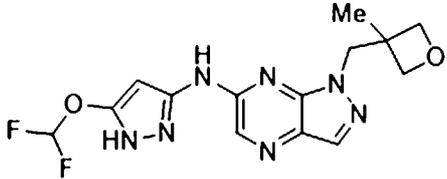
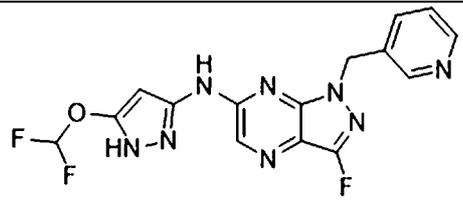
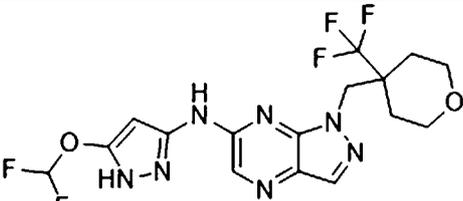
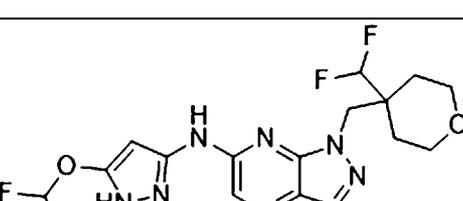
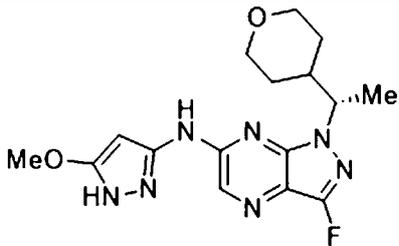
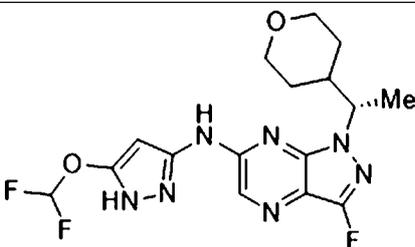
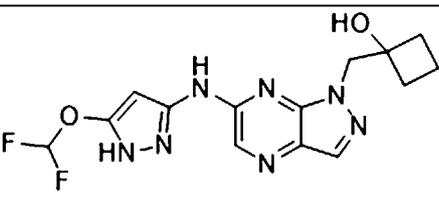
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

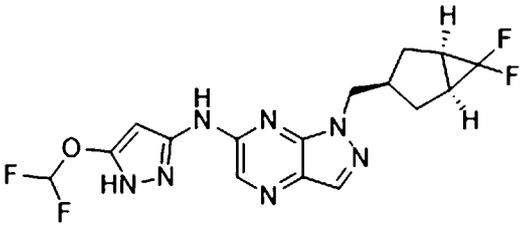
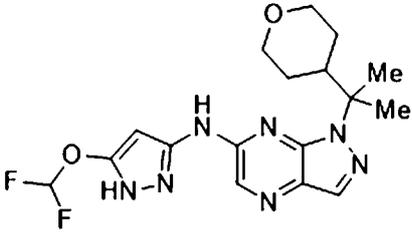
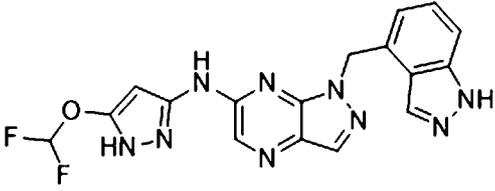
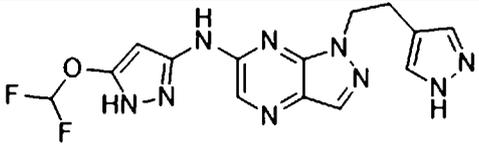
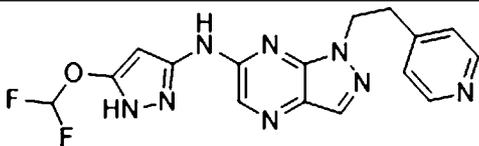
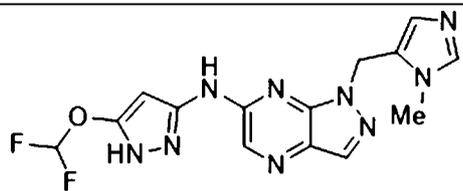
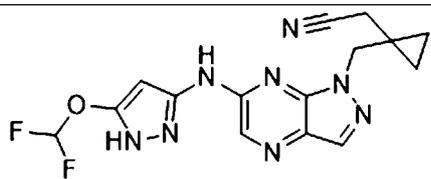
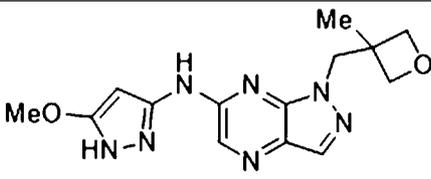
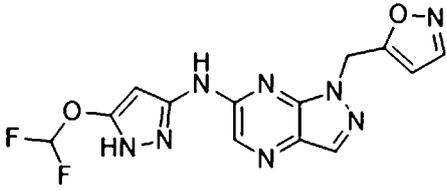
86	
87	
88	
89	 <p>ИЛИ</p>
90	 <p>ИЛИ</p>
91	
92	
93	

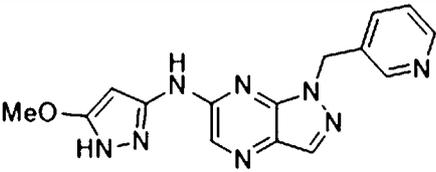
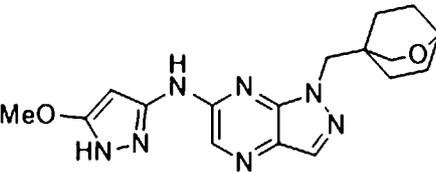
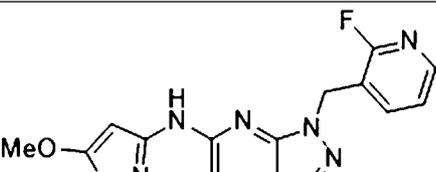
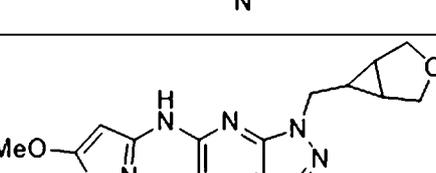
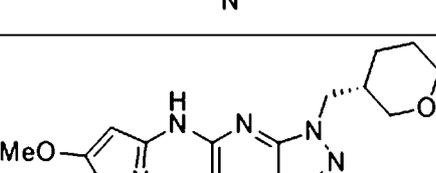
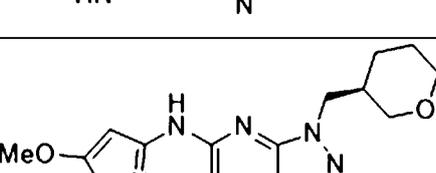
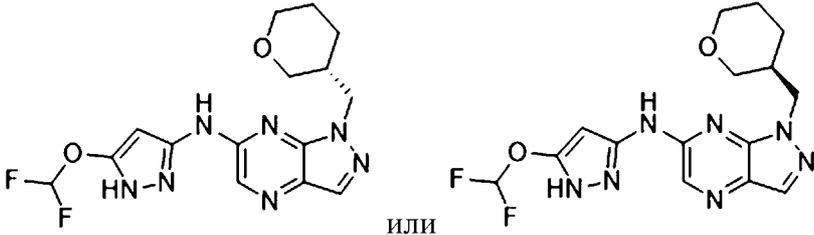
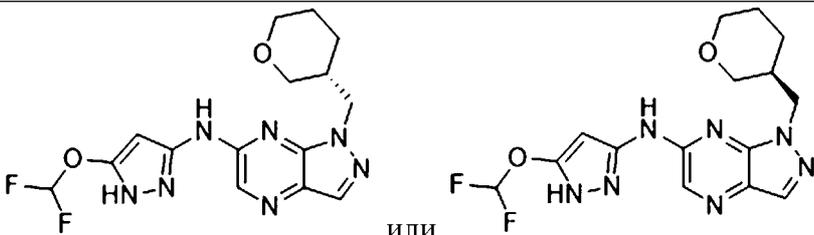
94	 <chem>CC1=CN2C=NC=NC2=C1N(C)C3=CC=CC=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
95	 <chem>CC1=CN2C=NC=NC2=C1N(C)C3=CC=C(C)C=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
96	 <chem>CC1=CN2C=NC=NC2=C1N(C)C3=CC=C(C)C=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
97	 <chem>CC1=CN2C=NC=NC2=C1N(C)C3=CC=C(C)C=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
98	 <chem>CC1=CN2C=NC=NC2=C1N(C2CC2)C3=CC=CC=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
99	 <chem>C12OC1CCCC2N(C)C3=CC=CC=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
100	 <chem>CC(C)CN(C)C3=CC=CC=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>
101	 <chem>C1CCC1CN(C)C3=CC=CC=C3NC4=CN=C(C(F)F)O4</chem>

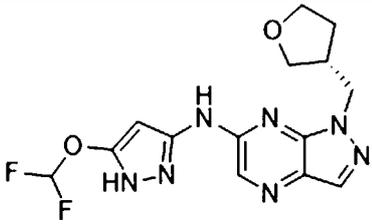
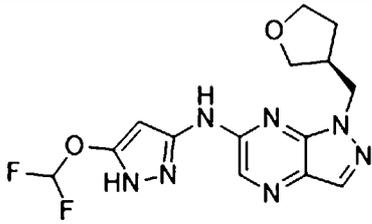
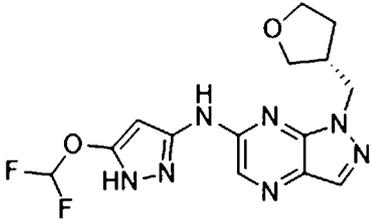
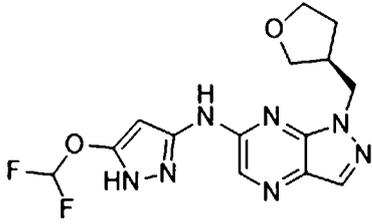
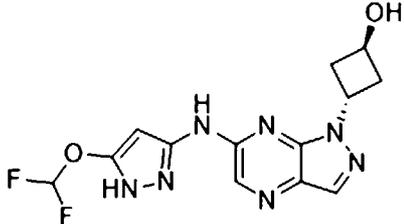
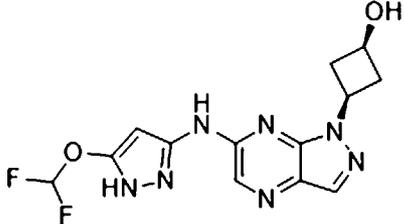
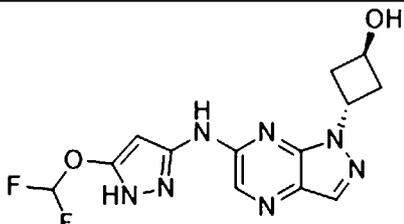
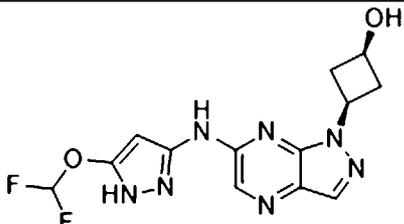
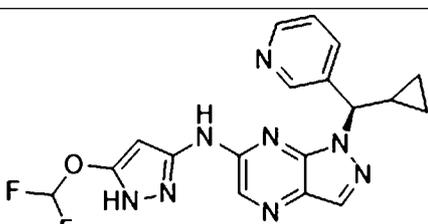
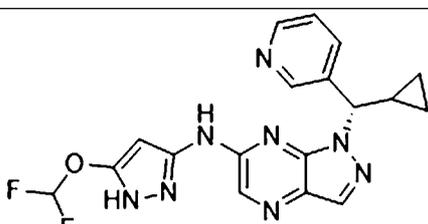
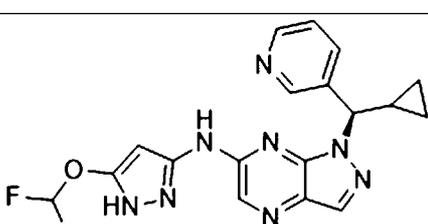
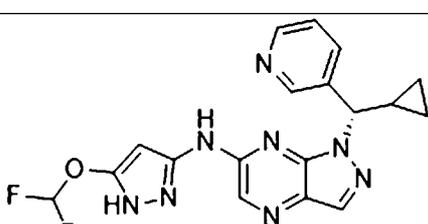
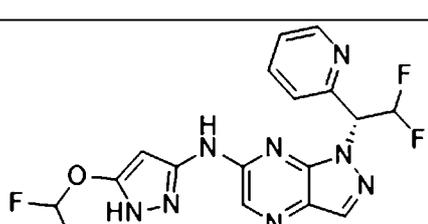
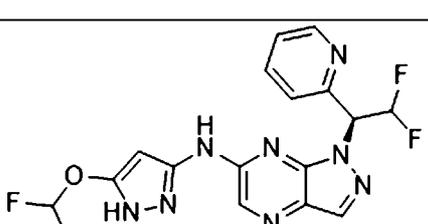
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

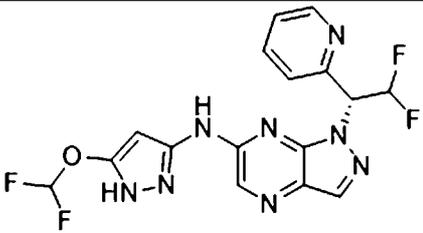
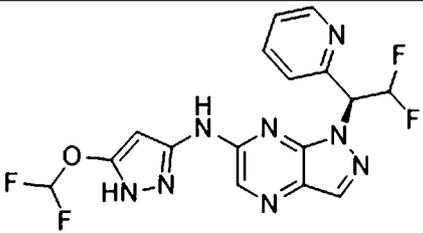
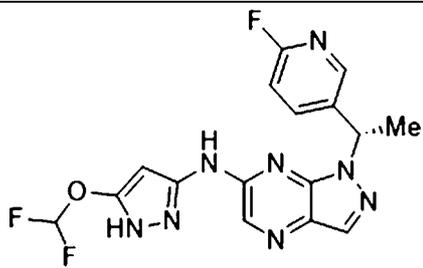
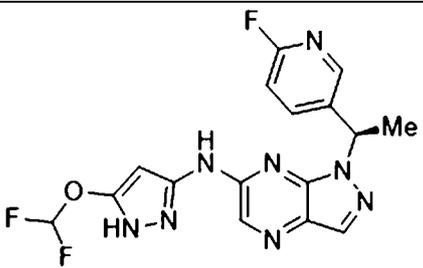
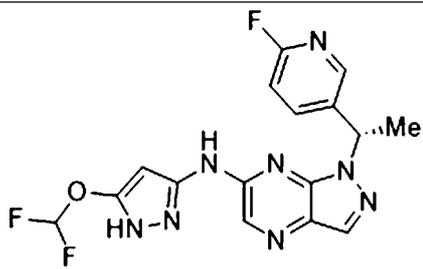
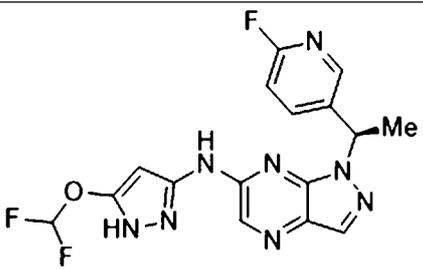
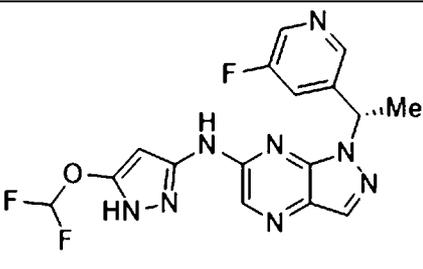
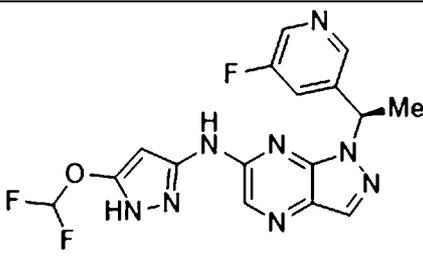
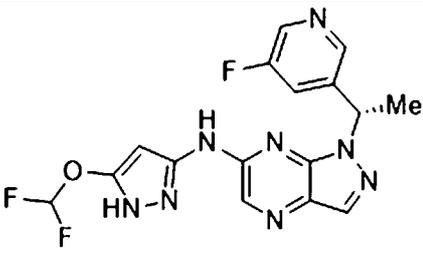
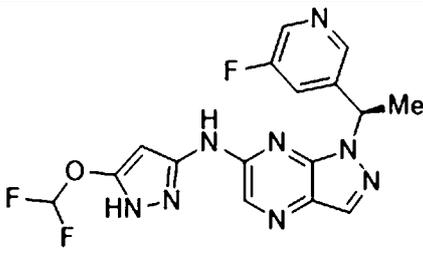
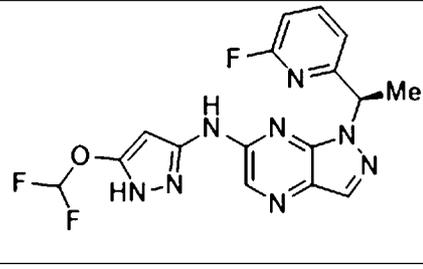
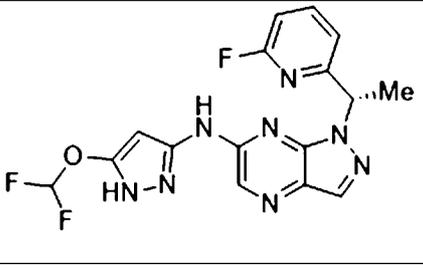
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

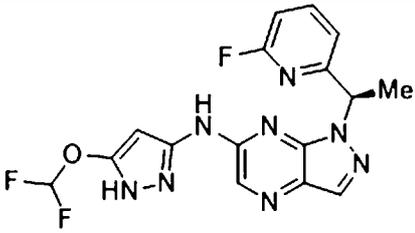
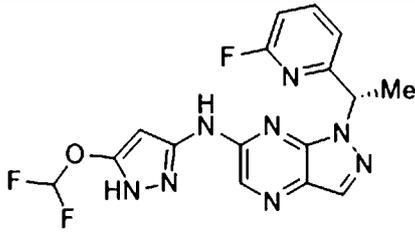
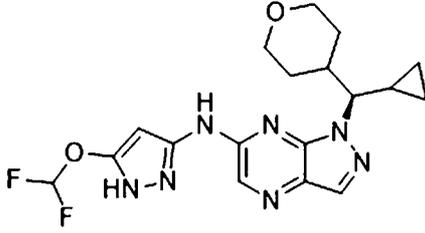
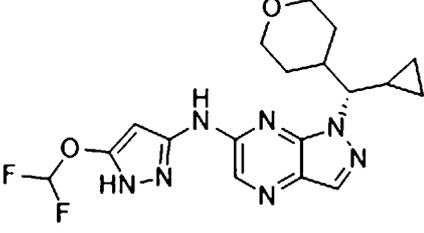
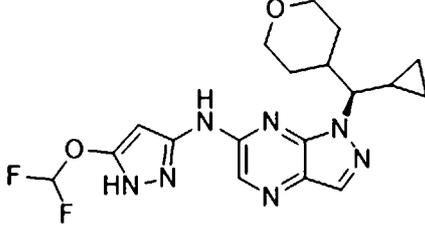
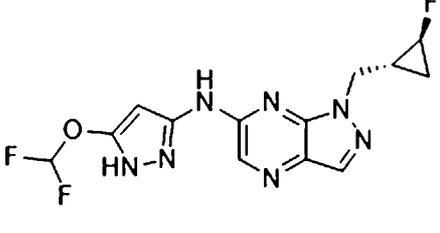
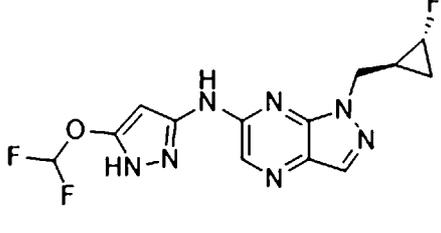
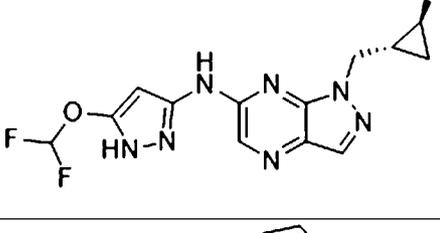
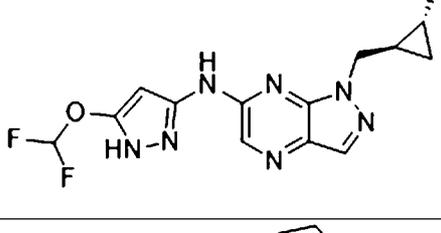
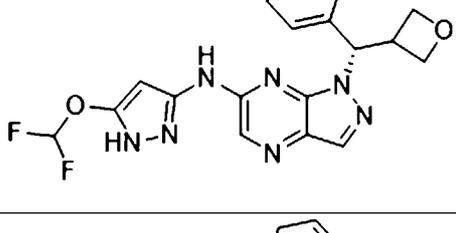
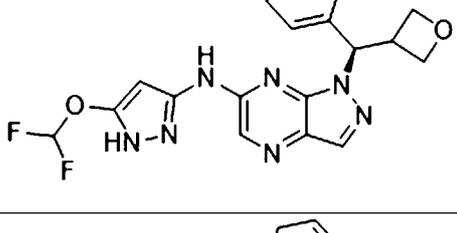
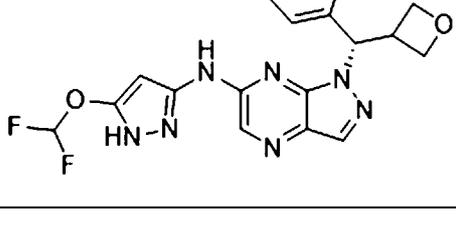
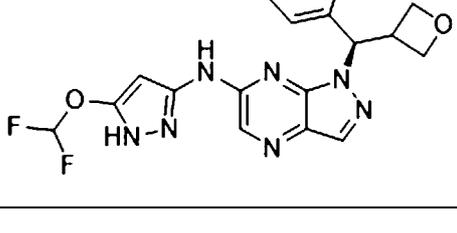
118	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OCCO6</chem>
119	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OC(C)C6</chem>
120	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6=CN=CN=C6</chem>
121	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OCCO6C(F)(F)F</chem>
122	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OCCO6C(F)F</chem>
123	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OCCO6C</chem>
124	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OCCO6C(F)F</chem>
125	 <chem>COc1cnc2c1n[nH]2Nc3cnc4c5cncn45CC6OC(C)C6</chem>

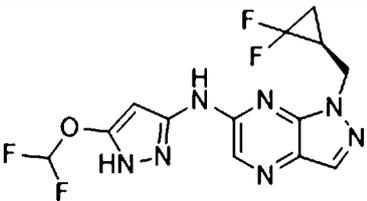
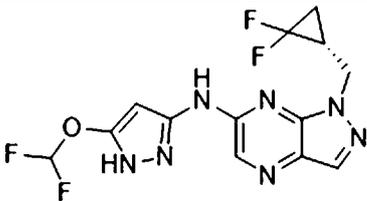
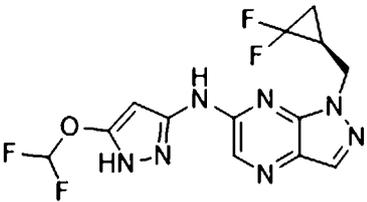
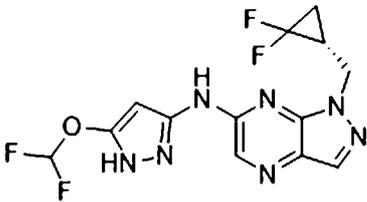
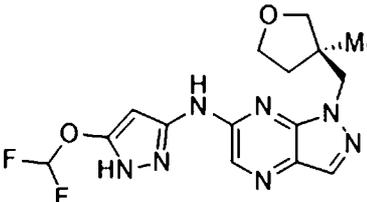
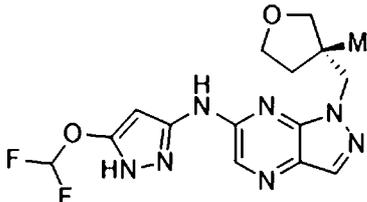
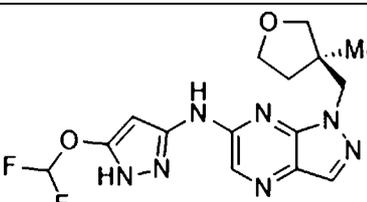
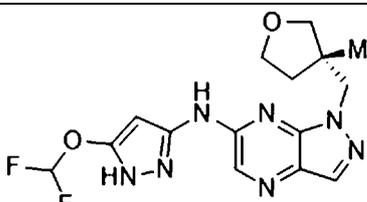
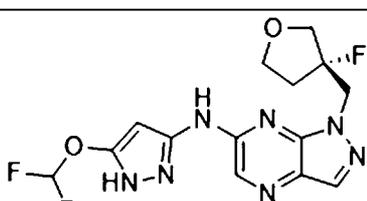
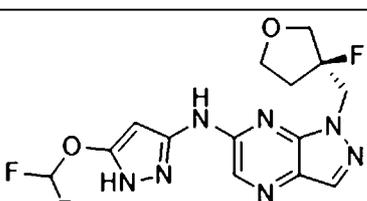
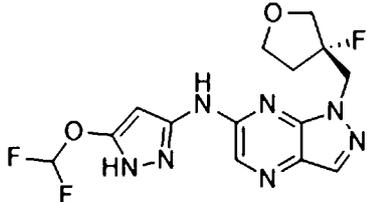
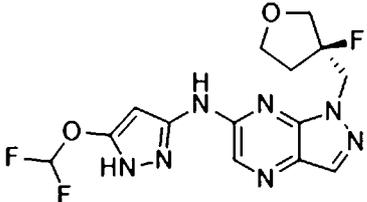
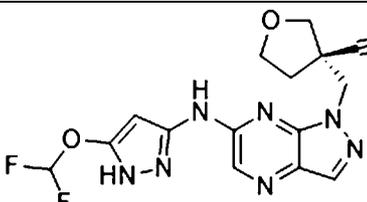
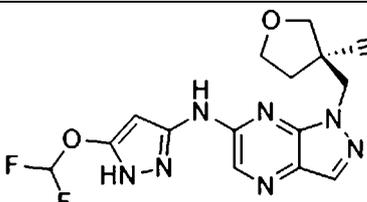
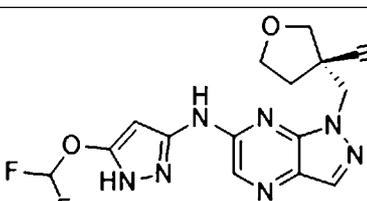
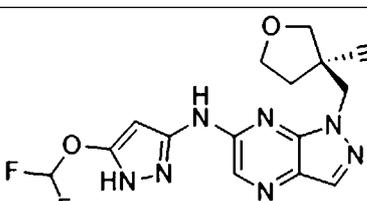
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

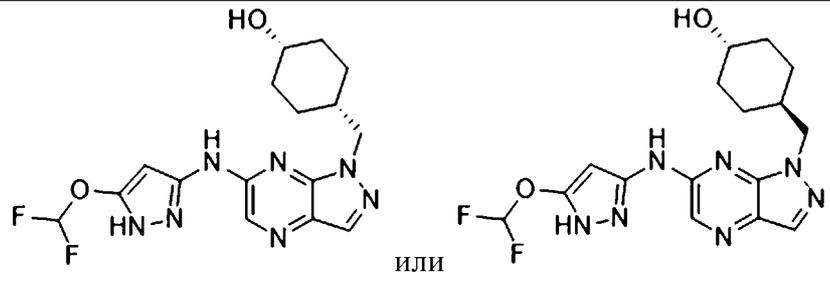
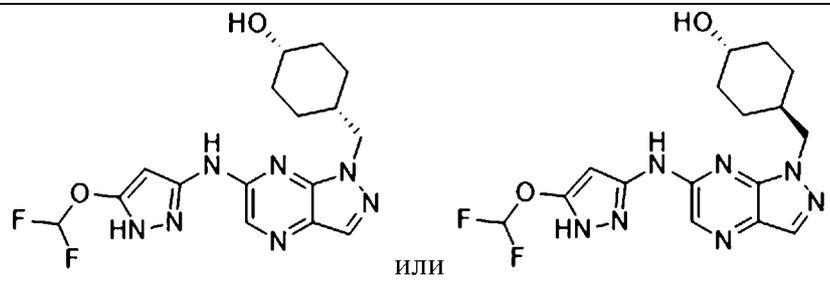
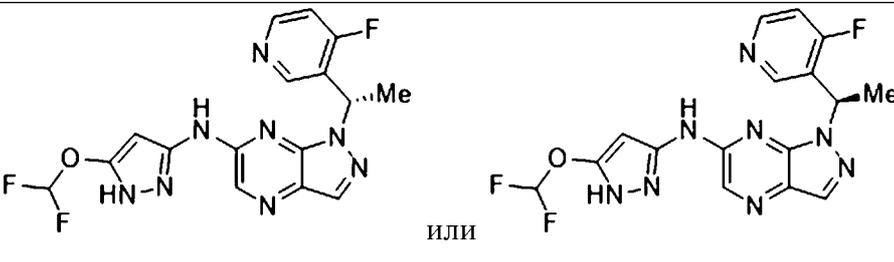
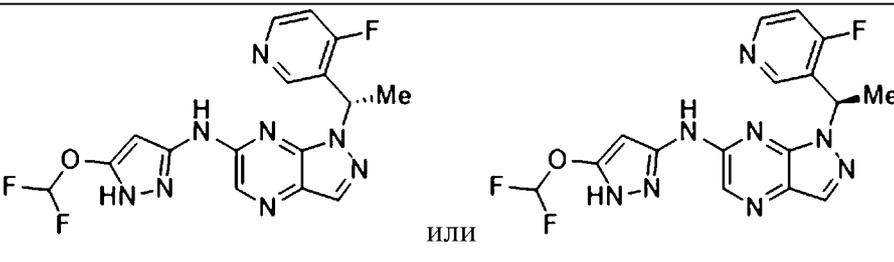
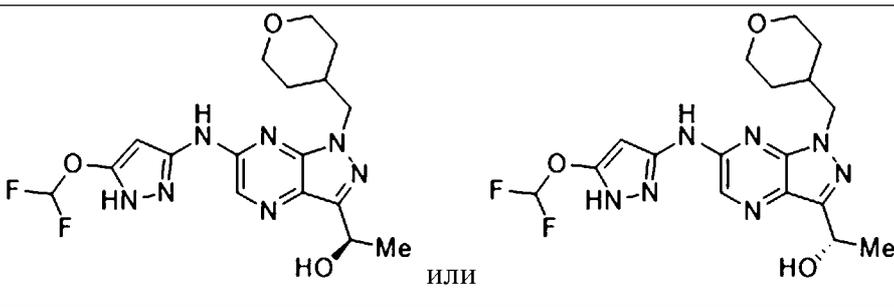
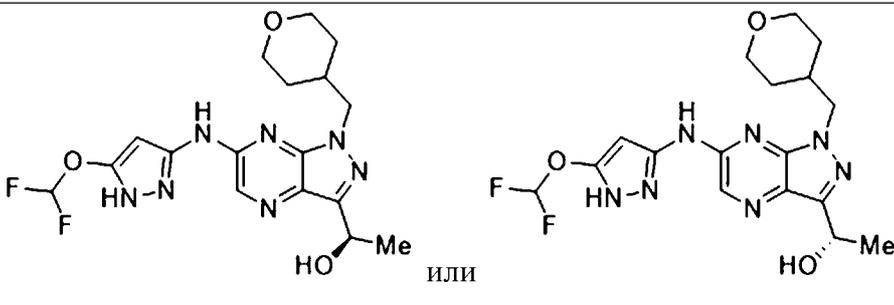
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

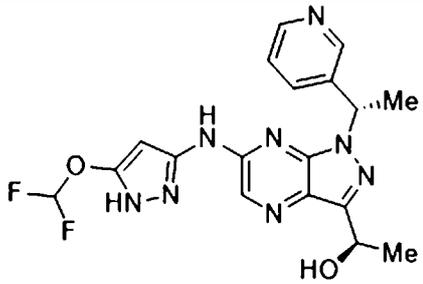
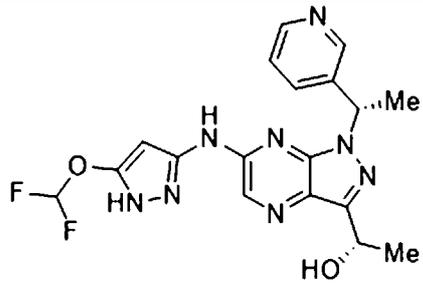
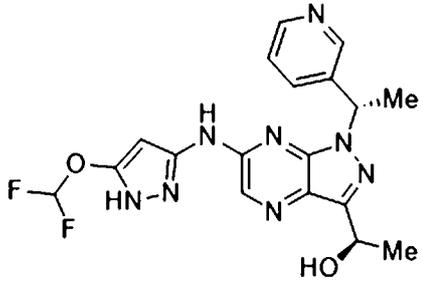
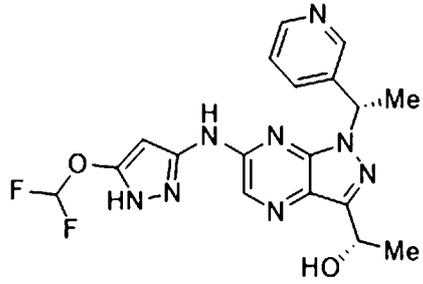
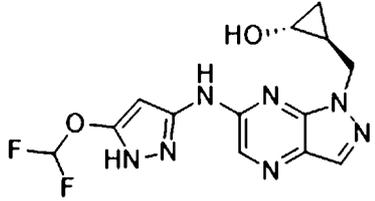
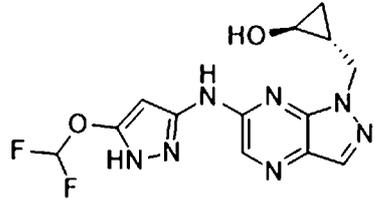
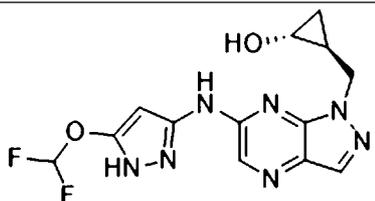
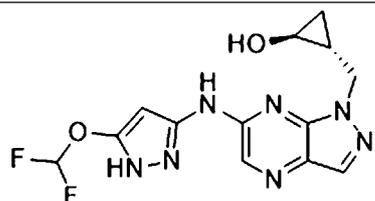
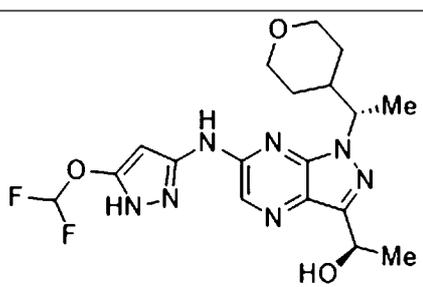
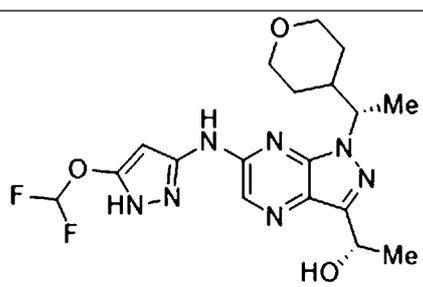
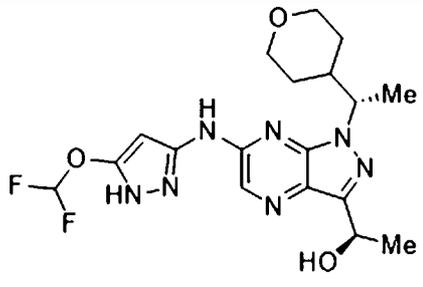
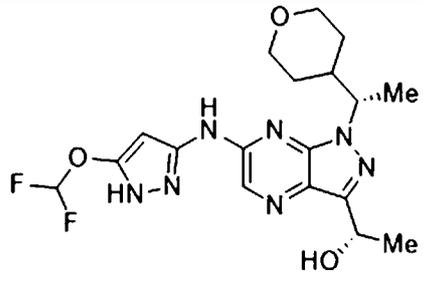
143	 ИЛИ 
144	 ИЛИ 
145	 ИЛИ 
146	 ИЛИ 
147	 ИЛИ 
148	 ИЛИ 
149	 ИЛИ 

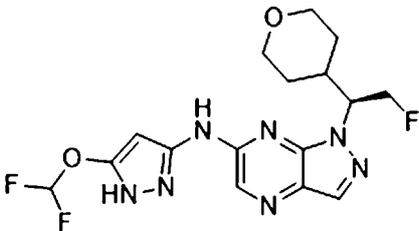
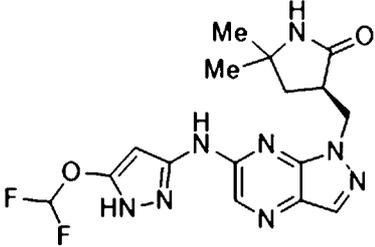
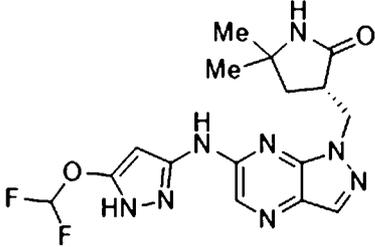
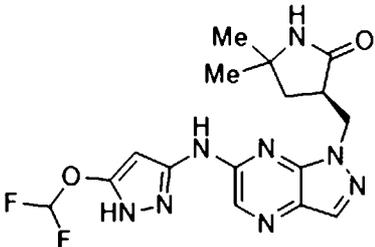
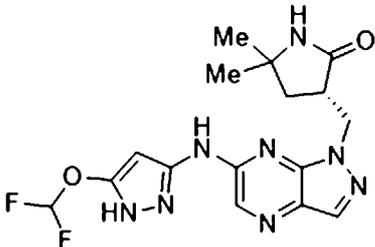
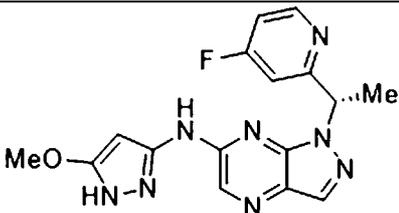
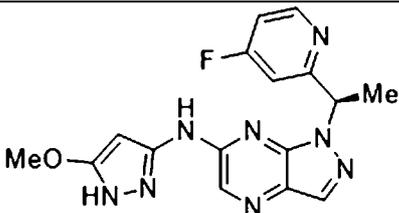
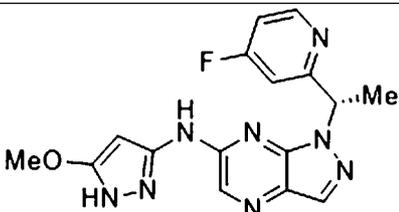
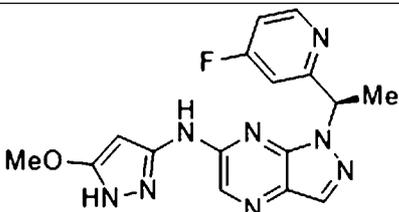
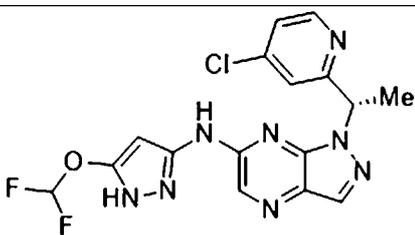
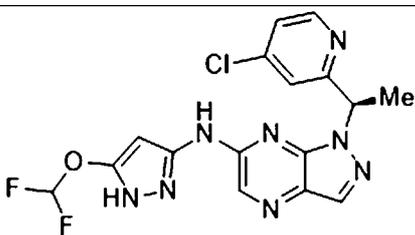
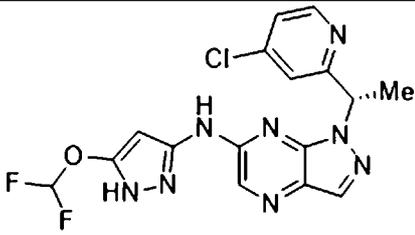
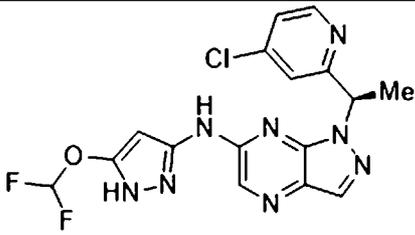
150	 <p>или</p> 
151	 <p>или</p> 
152	 <p>или</p> 
153	 <p>или</p> 
154	 <p>или</p> 
155	 <p>или</p> 

156	 или 
157	 или 
158	 или 
159	 или 
160	 или 
161	 или 
162	 или 

163	 или	
164	 или	
165	 или	
166	 или	
167	 или	
168	 или	
169	 или	
170	 или	

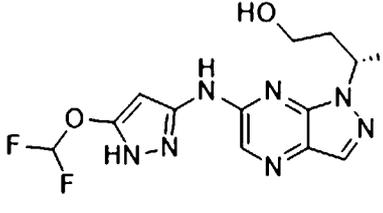
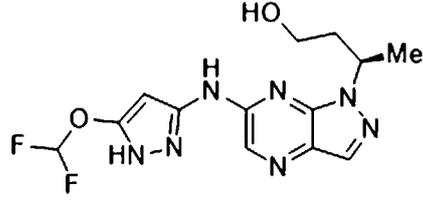
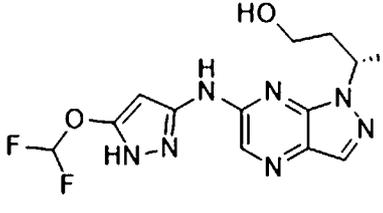
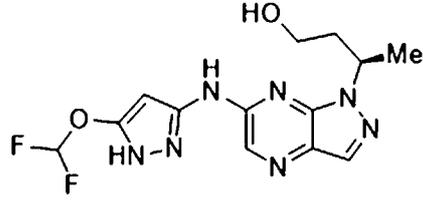
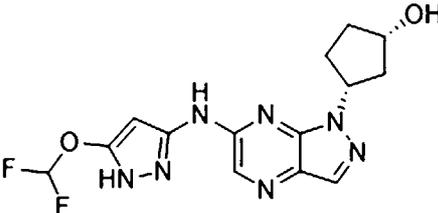
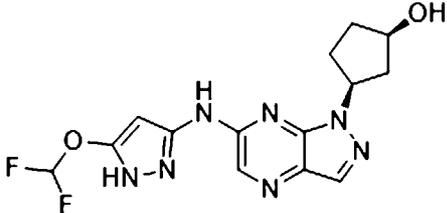
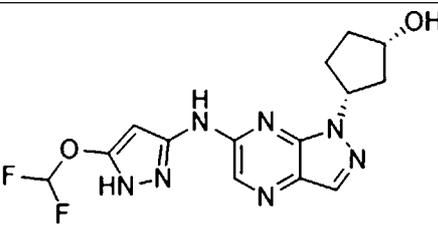
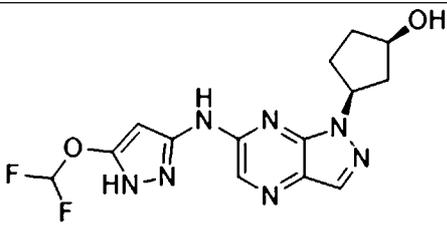
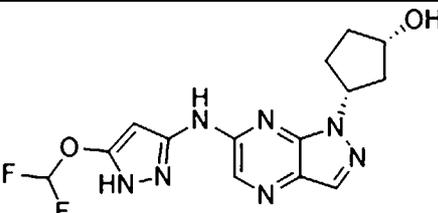
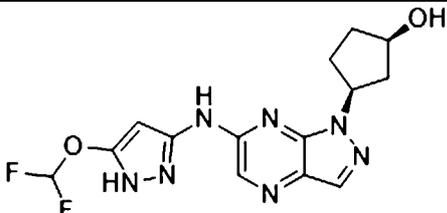
171	 <p>или</p>
172	 <p>или</p>
173	 <p>или</p>
174	 <p>или</p>
175	 <p>или</p>
176	 <p>или</p>

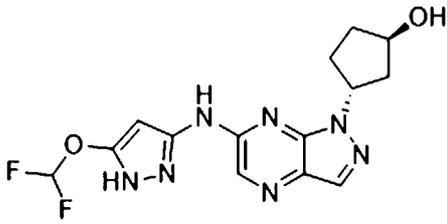
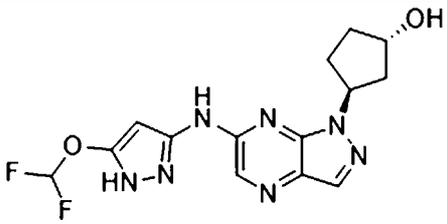
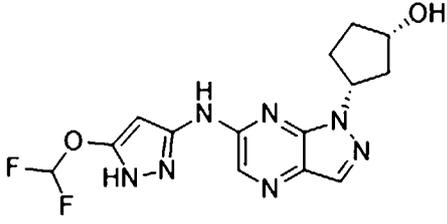
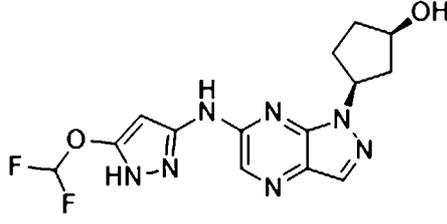
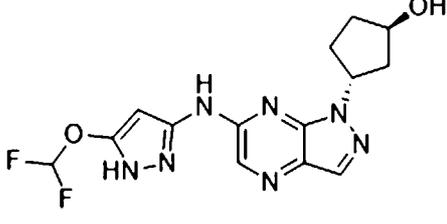
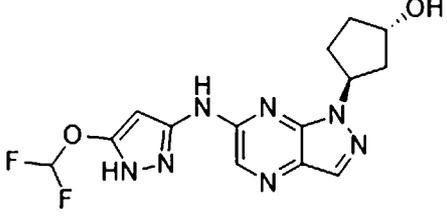
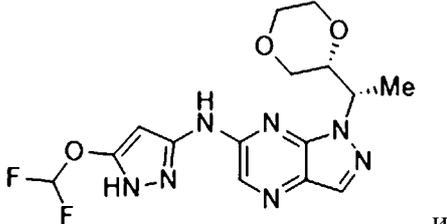
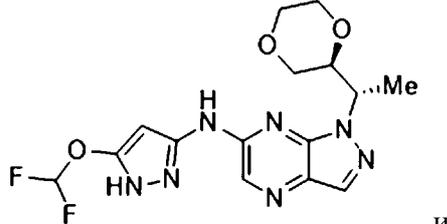
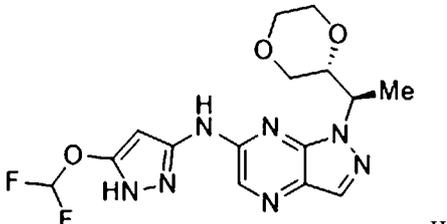
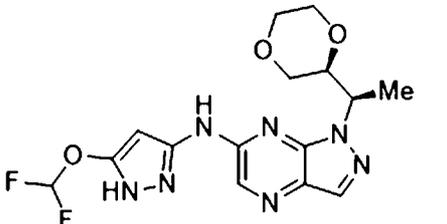
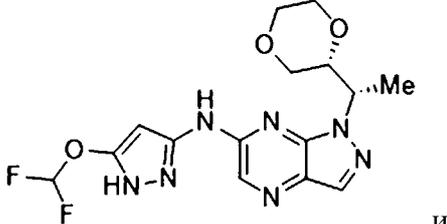
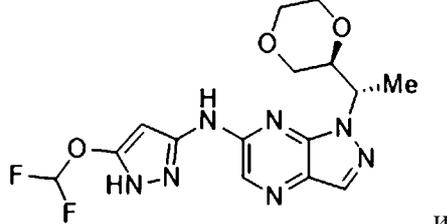
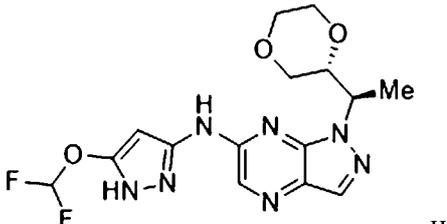
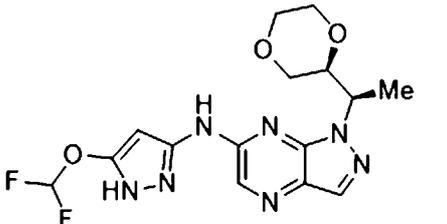
177	 <p>или</p> 
178	 <p>или</p> 
179	 <p>или</p> 
180	 <p>или</p> 
181	 <p>или</p> 
182	 <p>или</p> 

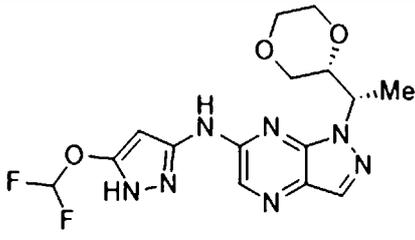
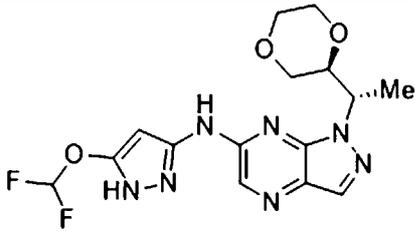
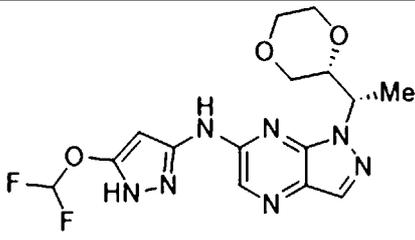
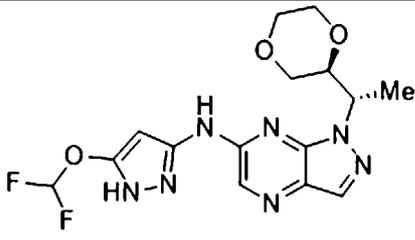
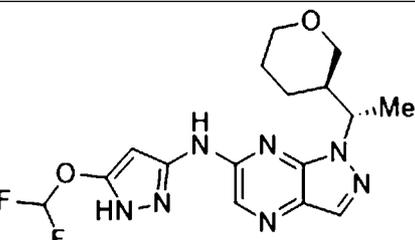
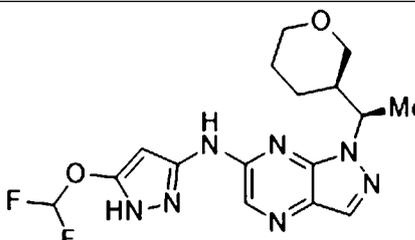
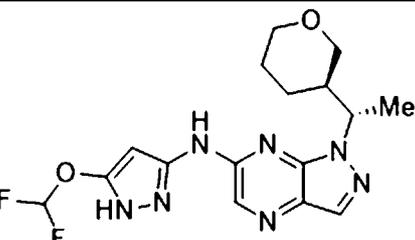
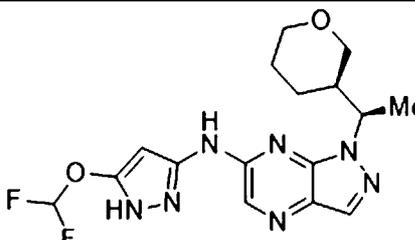
183	
184	 ИЛИ 
185	 ИЛИ 
186	 ИЛИ 
187	 ИЛИ 
188	 ИЛИ 
189	 ИЛИ 

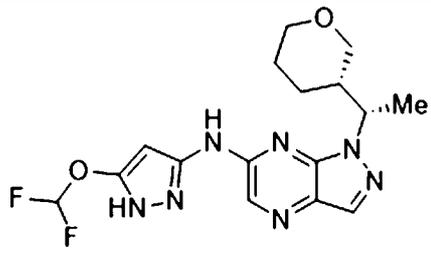
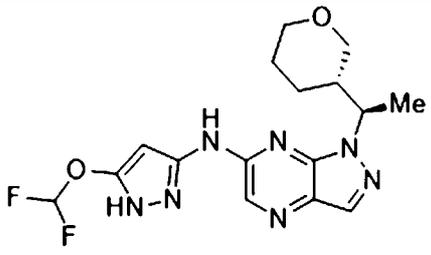
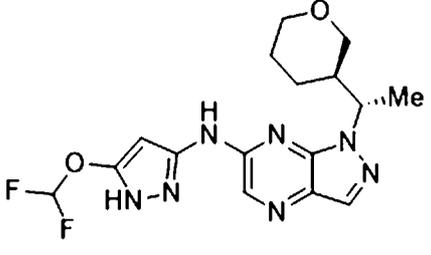
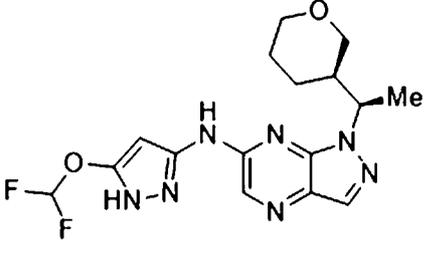
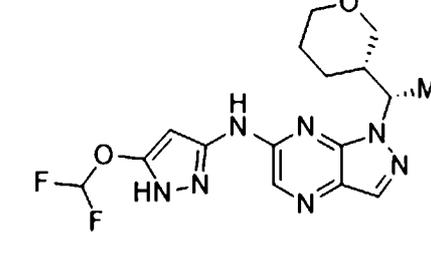
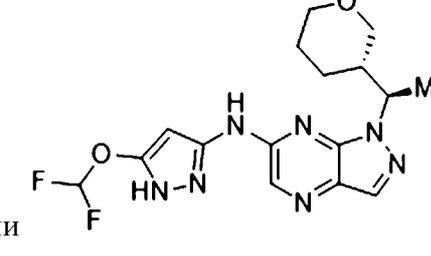
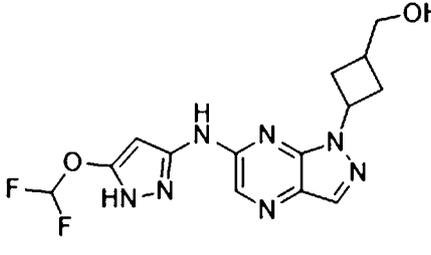
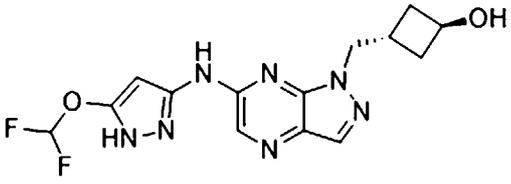
190	<p>или</p>
191	<p>или</p>
192	<p>или</p>
193	<p>или</p>
194	<p>или</p>
195	<p>или</p>
196	<p>или</p>

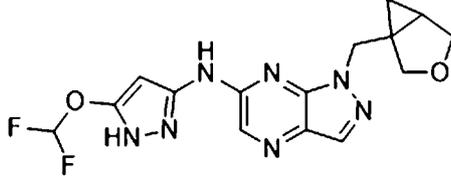
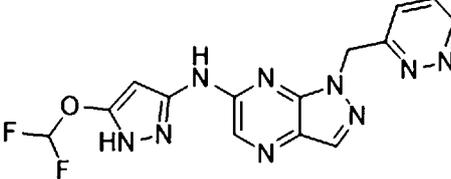
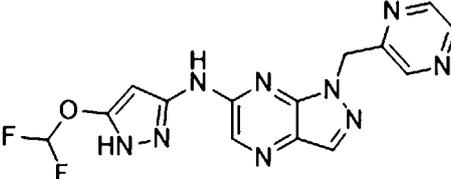
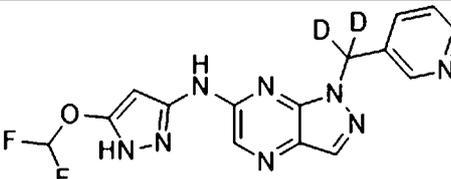
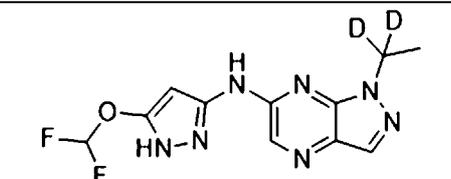
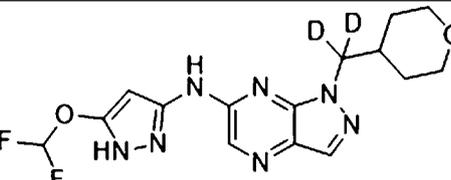
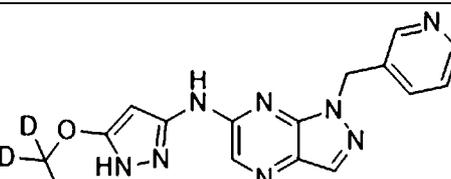
197	<p>или</p>
198	
199	
200	
201	<p>или</p>
202	<p>или</p>
203	
204	

205		или 
206		или 
207		или 
208		или 
209		или 

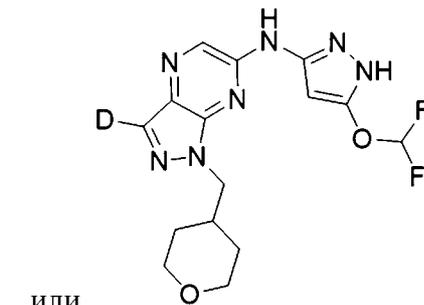
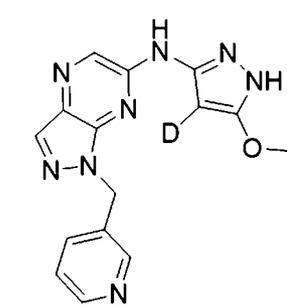
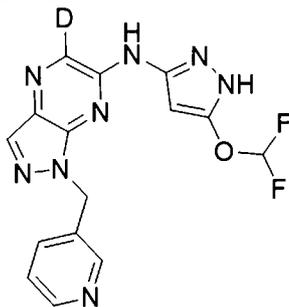
	 или 
210	 или  или  или 
211	 или  или  или 
212	 или  или  или 

213	 <p>или</p>  <p>или</p>
214	 <p>или</p>  <p>или</p>
215	 <p>или</p>  <p>или</p>
216	 <p>или</p>  <p>или</p>

	 или 
217	 или 
218	 или 
219	
220	

221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

[91] Также в данном документе рассматривается соединение, представленное



, или его фармацевтически приемлемой солью.

[92] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтической соли, которая в рамках здравого медицинского заключения пригодна для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергического ответа и является соразмерной с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge *et al.* описывает фармакологически приемлемые соли в *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

[93] В настоящее описание включены фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном документе. Соединения с основными группами могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Пригодные фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в данном документе, включают соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая и янтарная кислоты). Соединения по настоящему изобретению с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Пригодные фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция).

[94] Соединения с одним или более хиральными центрами могут существовать в различных стереоизомерных формах, *т. е.* каждый хиральный центр может обладать *R* или *S* конфигурацией, или может быть смесью обоих. Стереои́зомеры представляют собой соединения, которые различаются только своим пространственным расположением. Стереои́зомеры включают все диастереомерные и энантиомерные формы соединения. Энантиомеры представляют собой стереои́зомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры представляют собой стереои́зомеры с двумя или более хиральными центрами, которые не идентичны и не являются зеркальным отражением друг друга.

[95] Если стереохимическая конфигурация на хиральном центре в соединении с одним или более хиральными центрами изображена его химическим названием (*например*, где конфигурация обозначена в химическом названии «*R*» или «*S*») или структурой (*например*, конфигурация обозначена «клиновидными» связями), обогащение указанной конфигурации относительно противоположной конфигурации составляет более чем 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (за исключением того, если обозначение «рац» или «рацемат» сопровождает структуру или название, как объясняется в следующих двух абзацах). «Обогащение указанной конфигурации относительно противоположной конфигурации» представляет собой мольный процент и определяется путем деления количества соединений с указанной стереохимической конфигурацией в хиральном центре(ах) на общее количество всех соединений с такой же или противоположной стереохимической конфигурацией в смеси.

[96] Если стереохимическая конфигурация на хиральном центре в соединении изображена химическим названием (*например*, где конфигурация обозначена в названии «*R*» или «*S*») или структурой (*например*, конфигурация обозначена «клиновидными» связями) и обозначение «рац» или «рацемат» сопровождает структуру или обозначено в химическом названии, подразумевается рацемическая смесь.

[97] Если два стереоизомера изображены в виде их химических названий или структур, а названия или структуры соединены с помощью «или», то подразумевается один или другой из двух стереоизомеров, но не оба.

[98] Если раскрытое соединение с хиральным центром изображено в виде структуры без указания конфигурации на этом хиральном центре, подразумевается, что структура охватывает соединение с *S* конфигурацией на этом хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией на этом хиральном центре, или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций на этом хиральном центре. Если раскрытое соединение с хиральным центром обозначено его химическим названием без указания конфигурации на этом хиральном центре с «*S*» или «*R*», подразумевается, что это название охватывает соединение с *S* конфигурацией на этом хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией на этом хиральном центре или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций на этом хиральном центре.

[99] Рацемическая смесь означает смесь, состоящую из 50% одного энантиомера и 50% его соответствующего энантиомера. Настоящие положения охватывают все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и рацемические смеси и диастереомерные смеси соединений, раскрытых в данном документе.

[100] Энантиомерные и диастереомерные смеси могут быть разделены на их составляющие энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

[101] «Пик 1» в экспериментальном разделе относится к соединению предполагаемого продукта реакции, полученному в результате хроматографического разделения/очистки, которое элюируется раньше, чем второе соединение предполагаемого продукта реакции, полученное в результате той же предшествующей реакции. Второе соединение предполагаемого продукта обозначается как «пик 2».

[102] Если раскрытое соединение обозначено названием или структурой, обозначающей один энантиомер, если не указано иное, соединение является по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% оптически чистым (также обозначается как «энантиомерно чистое»). Оптическая чистота представляет собой вес в смеси названного или изображенного энантиомера, деленный на общий вес в смеси обоих энантиомеров.

[103] Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (*например*, как в диастереомерной паре), следует понимать, если не указано иное, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охваченных стереоизомеров. Следует также понимать, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Стереоизомерная чистота в этом случае определяется посредством деления общего веса смеси стереоизомеров, обозначенных названием или структурой, на общий вес смеси всех стереоизомеров.

[104] Подразумевается, что в соединениях по настоящему раскрытию любая позиция, конкретно обозначенная как «D» или «дейтерий», характеризуется обогащением дейтерием на 50, 80, 90, 95, 98 или 99%. «Обогащение дейтерием» представляет собой мольный процент и определяется путем деления количества соединений с дейтерием в указанном положении на общее количество всех соединений. Если положение обозначено как «H» или «водород», то оно содержит водород в его природном изобилии. Если положение не указывает, присутствует ли в нем водород или дейтерий, то оно содержит водород в его природном избытке. Один конкретный альтернативный вариант осуществления относится к соединению по настоящему раскрытию с обогащением дейтерием по меньшей мере на 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 или 99% в одном или более положениях, специально не обозначенных как «D» или «дейтерий».

[105] Как используется в данном документе, многие фрагменты (*например*, алкил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл) называются или «замещенными», или «необязательно замещенными». Когда фрагмент модифицирован одним из этих терминов, если не указано иное, это означает, что любая часть фрагмента, которая известна специалисту в данной области как доступная для замещения, может быть замещена, что включает один или более заместителей. Если присутствует более одного заместителя, то каждый из них может быть выбран независимо. Такие способы замещения хорошо известны в данной области и/или раскрыты в настоящем раскрытии. Необязательные заместители могут быть любыми заместителями, которые подходят для присоединения к фрагменту.

[106] Соединения по настоящему раскрытию представляют собой ингибиторы CDK2. Как используется в данном документе, термин «селективный ингибитор CDK2» означает соединение, которое селективно ингибирует CDK2 по сравнению с другими CDK и киназом. Другими словами, селективный ингибитор CDK2 не обладает или обладает низкой активностью в отношении других CDK и киназа. Селективный ингибитор CDK2 обладает более мощной ингибирующей активностью по отношению к CDK2 по значению IC_{50} (*m. e.* значение IC_{50} является субнанолярным) по сравнению с ингибирующей активностью по отношению к другим CDK и многим другим киназам. Эффективность может быть измерена с помощью известных биохимических анализов.

[107] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию

селективны в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В некоторых таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В конкретных вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В определенных таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 40-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 50-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. Например, соединения демонстрируют по меньшей мере 100-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В некоторых таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В конкретных вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6.

[108] Некоторые соединения по настоящему раскрытию обладают преимуществом хорошей метаболической стабильности. Одним показателем хорошей метаболической стабильности является высокая микросомальная стабильность. Печеночный метаболизм является преобладающим путем выведения небольших молекулярных лекарственных средств. Клиренс соединений в результате печеночного метаболизма можно оценить *in vitro*, используя микросомы печени человека (HLM) или гепатоциты человека. Соединения инкубируются с HLM плюс соответствующие кофакторы или человеческими гепатоцитами, и истощение соединений измеряется для определения внутреннего клиренса *in vitro* (Clint). Clint пересчитывается на общий клиренс организма (CL), а коэффициент экстракции печенью (ER) определяется путем деления CL на стандартный печеночный кровоток человека. Соединения с низким коэффициентом экстракции печенью считаются обладающими хорошей метаболической стабильностью. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию обладает рассчитанным $ER < 0,3$, $< 0,4$, $< 0,5$, $< 0,6$.

Фармацевтические композиции

[109] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию (также упоминаемые здесь как «раскрытые фармацевтические композиции») включают один или более фармацевтически приемлемый(ых) носитель(ей) или разбавитель(ей) и соединение по настоящему раскрытию (*например*, соединение формулы (I) или формулы (Ia)), или его фармацевтически приемлемую соль.

[110] «Фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый

разбавитель» относится к веществу, которое содействует составу и/или введению активного средства субъекту и/или его абсорбцию им и может быть включено в фармацевтические композиции по настоящему раскрытию, не вызывая значительного побочного токсического действия на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, лактатный раствор Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие, наполнители, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, гидроксиметилцеллюлозу, сложные эфиры жирных кислот, поливинилпирролидин, красители и т. п. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т. п., которые не оказывают вредного воздействия на активность соединений, представленных в данном документе. Специалист в данной области техники понимает, что для использования с раскрытыми соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями подходят и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

[111] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию дополнительно включают один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Другие вспомогательные вещества, такие как ароматизаторы, подсластители и консерванты, такие как метил, этил, пропил и бутилпарабены, также могут быть включены. Более полные списки подходящих вспомогательных веществ можно найти в Руководстве по фармацевтическим вспомогательным веществам (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области знает, как получить составы, подходящие для различных типов путей введения. Стандартные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г. Носители, разбавители и/или вспомогательные вещества являются «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не вредны для их реципиента.

Способы лечения

[112] Соединения, раскрытые в данном документе, ингибируют CDK2 и поэтому пригодны для лечения заболеваний, при которых происходит дисрегуляция CDK2, например, рака. Настоящее раскрытие относится к способу ингибирования CDK2 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[113] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к

способу лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (Ia), или любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, связано с амплификацией гена циклина E1 (CCNE1) и/или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[114] Субъекты, «нуждающиеся в ингибировании CDK2», представляют собой субъектов, страдающих заболеванием, в отношении которого может быть достигнут благоприятный терапевтический эффект путем ингибирования CDK2, *например*, замедление развития заболевания, облегчение одного или более симптомов, связанных с заболеванием, или увеличение продолжительности жизни субъекта в связи с заболеванием.

[115] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания/состояния/или рака, связанного с CDK2 или модулируемого им, при этом ингибирование CDK2 приносит терапевтическую пользу, включая без ограничения лечение рака у нуждающегося в этом субъекта. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[116] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. В другом варианте осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[117] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов у субъекта или пациента ранее было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта или пациента, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1.

[118] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток (например, рака) *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых (например, раковых) клеток *in vitro* с соединением формулы (I) или формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой солью. В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток (например, рака) с амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 у субъекта или пациента. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

[119] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком, включающему введение субъекту эффективного количества

соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, в сочетании с другими средствами или стандартными способами лечения рака, как описано ниже.

[120] Как используется в данном документе «рак» относится к любому злокачественному и/или инвазивному образованию или опухоли, вызванному аномальным ростом клеток. Виды рака включают солидные опухоли, названные так по типу образующих их клеток, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают виды саркомы и карциномы. Виды рака крови включают без ограничения лейкоз, лимфому и миелому. Рак также включает первичный рак, возникающий на определенном участке тела, метастатический рак, распространившийся из места возникновения в другие части тела, рецидив первоначального первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который является новым первичным раком у человека, страдающего ранее раком другого типа, чем последний. В некоторых таких вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[121] Виды рака, подлежащие лечению в соответствии с раскрытыми способами, включают рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак матки (например, карциносаркому матки), рак предстательной железы, рак легкого (включая NSCLC, SCLC, плоскоклеточную карциному (например, плоскоклеточную карциному легкого (LUSC) или аденокарциному (например, аденокарциному легкого (LUAD))), рак пищевода, рак головы и шеи, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, аденокарциному толстой кишки (COADREAD)), рак почки (включая RCC), рак печени (включая HCC), рак поджелудочной железы, рак желудка (т. е. гастральный), уротелиальный рак, виды рака головного мозга, мезотелиому (MESO), рак кожи (например, меланому), саркому или рак щитовидной железы, включая метастазис (в частности метастазис в головной мозг) всех перечисленных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется сверхэкспрессией и/или амплификацией CCNE1 и/или CCNE2, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, у субъекта выявляется рак, характеризующийся амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[122] В дополнительных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, рак представляет собой рак молочной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак матки, рак предстательной железы, рак легких, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы или рак желудка. В некоторых таких вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[123] В следующих вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака эндометрия, гастрального рака, рака пищевода, трижды негативного рака молочной железы и аденосаркомы легкого. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется

надэкспрессией и/или амплификацией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления рак прогрессирует, несмотря на лечение платиной.

[124] В некоторых вариантах осуществления рак является устойчивым к платине и/или рефрактерным в отношении платины. В некоторых вариантах осуществления рак прогрессирует, несмотря на лечение платиной.

[125] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному, карциному или цистаденокарциному.

[126] В других вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-положительный/HR-положительный, HER2-негативный рак молочной железы; ER-положительный/HR-положительный, HER2-положительный рак молочной железы; трижды негативный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, устойчивый к химиотерапии или лучевой терапии, рак молочной железы, устойчивый к эндокринным препаратам, рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу, или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой прогрессирующий или метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеописанного рака молочной железы характеризуется амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[127] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой HR-положительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER-положительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой HR-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы отвечает на лечение ингибитором CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы устойчив к лечению ингибитором CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы прогрессирует, несмотря на лечение ингибитором CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы прогрессирует, несмотря на первое лечение палбоциклибом и/или фулвестрантом и второе лечение абемациклибом и/или фулвестрантом. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение эффективного количества ингибитора CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из палбоциклиба и рибоциклиба или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой рибоциклиб. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE.

[128] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

[129] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, что характеризуется амплификацией и/или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой (a) рак яичников; (b) характеризуется амплификацией и/или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или (c) как (a), так и (b). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников.

[130] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии первой линии. В других вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения эндокринным терапевтическим средством и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения эндокринным терапевтическим средством, например, ингибитором ароматазы, SERM или SERD. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения одной или более схемами химиотерапии, например, включающими таксаны или средства на основе платины. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения HER2-нацеленными средствами, например, трастузумабом.

[131] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой клетки нейробластомы с амплификацией N-мус (см. Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973), рак легких с мутацией K-Ras (см. Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85 и виды рака с мутацией FBW7 и сверхэкспрессией CCNE1 (см. Takada, et al., Cancer Res, 2017.77(18): 4881-4893).

[132] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию можно использовать для лечения серповидно-клеточного заболевания и серповидно-клеточной анемии.

[133] Примеры видов рака, которые поддаются лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь

Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения метастатического рака.

[134] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения меланому (например, метастатическую злокачественную меланому, меланому, устойчивую к ингибированию BRAF и HSP90, меланому кожи (SKCM), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, рефрактерную по отношению к гормону аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи (NHSC), уротелиальный рак (например, мочевого пузыря) и виды рака с высокой микросателлитной нестабильностью (с высокой MSI). Кроме того, настоящее раскрытие включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть подавлен с помощью соединений по настоящему изобретению.

[135] В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, гастральный рак, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. п.), гематологические виды рака (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая фолликулярную лимфому, включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

[136] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения

холангиокарциному, рак желчных протоков, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному (например, гепатоцеллюлярную карциному печени (ЛНС)), саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофибром, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак фаллопиевых труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лейкемию волосатых клеток, рак кишечника, рак островковых клеток, оральный рак, рак ротовой полости, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, офтальмологический рак, офтальмологическую меланому, рак тазовой области, рак прямой кишки, почечноклеточную карциному, рак слюнной железы, рак придаточной пазухи, рак позвоночника, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и рак мочеочника.

[137] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, характеризуются геномной идентификацией значимых мишеней рака (GISTIC), а также феохромоцитомы и параганглиомы (PCPG).

[138] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают распространенные/рецидивные опухоли; устойчивый к платине или рефрактерный в отношении платины рак яичника с амплификацией CCNE1; рак эндометрия (с предыдущей терапией на основе платины), который прогрессировал после 2 или более линий видов терапии; гастральный рак (с предыдущей терапией на основе платины), который прогрессировал после 2 или более линий видов терапии; и ER+ HER2- BC, который прогрессировал, несмотря на лечение CDK4/6i. В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают устойчивый к платине или рефрактерный в отношении платины рак яичника с амплификацией CCNE1; рак эндометрия с амплификацией CCNE1, при котором 2 или более линий видов терапии оказались неэффективными; распространенные/рецидивные опухоли с амплификацией CCNE1, не относящиеся к другим группам; ER+ HER2- BC, который прогрессировал, несмотря на лечение CDK4/6i; устойчивый к платине или рефрактерный в отношении платины рак яичника с амплификацией CCNE1 и ER+ HER2- BC, который прогрессировал, несмотря на лечение CDK4/6i.

[139] В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему раскрытию, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовых путей, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, виды гинекологического рака и виды рака кожи.

[140] Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузную В-клеточную крупноклеточную

лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную лимфому), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (MM).

[141] Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

[142] Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), бронхогенную карциному, плоскоклеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак легкого, недифференцированный крупноклеточный рак легкого, аденокарциному, альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронхов, хондроматозную гамартому и мезотелиому. Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстого кишечника (аденокарциному, канальцевую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

[143] Примеры видов рака мочеполовых путей включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), простаты (аденокарциному (PRAD), саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

[144] Примеры видов рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

[145] Примеры видов рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли.

[146] Примеры видов рака нервной системы включают виды рака черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек

(менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, глиому головного мозга низкой степени злокачественности (LGG), эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому (GBM), олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли, и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

[147] Примеры гинекологических видов рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному шейки матки (CESC), предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

[148] Примеры рака кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему раскрытию включают без ограничения серповидно-клеточное заболевание (например, серповидно-клеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Комбинации

[149] Соединения по настоящему раскрытию могут вводиться как отдельные средства или могут вводиться в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, в частности, стандартными средствами лечения, подходящими для конкретного рака.

[150] Термин «дополнительное противораковое терапевтическое средство», используемый в данном документе, означает любое одно или более терапевтических средств, отличных от соединения по настоящему раскрытию, которые используются или могут использоваться для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные противораковые терапевтические средства включают соединения, полученные из следующих классов: ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, средства против ангиогенеза, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные средства и антагонисты, ингибиторы факторов роста, ингибиторы облучения, ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы протеиновых тирозинкиназ и/или серин/треониновых киназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов,

цитотоксические средства, иммуно-онкологические средства и т. п.

[151] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой эндокринное средство, такое как ингибитор ароматазы, SERD или SERM.

[152] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор PI3CA, в том числе без ограничения алпелисиб (PIQRAY), BEBT-908, BPI-21668, бупарлисиб, инаволисиб, TQB-3525, RLY-2608, мирансертиб, MEN-1611, LOXO-783, HS-10352, HH-CYN33, гедатолисиб и фимепинонат.

[153] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой конъюгаты антитело-лекарственное средств, включающие без ограничения трастузумаб дерукстекан (Enhertu), трастузумаб дуокармазин, трастузумаб эмтанзин (Kadcyla), упифитамаб рилсодотин, мирветуксимаб соравтанзин, тизотумаб ведотин (Tivdak), пралузатамаб равтанзин, сацитузумаб говитекан или Sacituzumab Govitecan-hziy (Trodelvy), датопотамаб дерукстекан, ладиратузумаб ведотин, патритумаб дерукстекан, STRO-002, MORab-202, DS-6000, анетумаб, автанзин, ХМТ-2056, дизитамаб ведотин (RC48-ADC, Aidexi).

[154] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор PLK1, включая без ограничения онвансертиб, BI2536, BI6727, GSK461364A, TAK960, ригосертиб.

[155] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой эстроген PROTAC (ARV-471, H3B-5942).

[156] В других вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации со стандартным средством лечения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации с эндокринной терапией, например, такими средствами, как летрозол, фулвестрант, тамоксифен, экземестан или анастрозол. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, доцетакселом, паклитакселом, цисплатином, карбоплатином, капецитабином, гемцитабином, винорелбином или липосомным доксорубицином. В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению может быть введено в комбинации со средством по отношению к HER2, например, трастузумаб или пертузумабом.

[157] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I) или формулы (Ia), формулы (II), формулы (IIa), формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IVa), формулы (IVb), формулы (IVa-1), формулы (IVb-1), формулы (Va), формулы (Vb), формулы (Vc), формулы (Vd), формулы (Va-1), формулы (Vb-1), формулы (Vc-1) или формулы (Vd-1) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в комбинации с эффективным количеством карбоплатина, рибоциклиба, фулвестранта или их комбинации.

[158] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое

средство представляет собой средство против ангиогенеза, включая, например, ингибиторы VEGF, ингибиторы VEGFR, ингибиторы TIE-2, ингибиторы PDGFR, ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKC β , ингибиторы COX-2 (циклооксигеназы II), ингибиторы интегринов (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матричной металлопротеиназы 2) и ингибиторы MMP-9 (матричной металлопротеиназы 9). Предпочтительные средства против ангиогенеза включают сунитиниб (Sutent™), бевацизумаб (Avastin™), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные средства против ангиогенеза включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (Nexavar™), пегалтаниба октасодиум (Macugen™), вандетаниб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетрапиомолибдат (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer). Другие средства против ангиогенеза включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex™) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие примеры средств против ангиогенеза включают целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (Preige™), вальдекоксиб (Vextra™), рофекоксиб (Vioxx™), игуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia™). Еще одни средства против ангиогенеза включают эксисулинд (Aptosyn™), сальсалат (Amigesic™), дифлунисал (Dolobid™), ибупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), пироксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), индометацин (Indocin™), сулиндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), этодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) и оксапрозин (Daypro™). Еще одни средства против ангиогенеза включают АВТ 510 (Abbott), апратастат (ТМІ 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat™) и РСК 3145 (Procyon).

[159] Следующие средства против ангиогенеза (в том числе ингибитор VEGFR/PDGFR) включают без ограничения понатиниб (Iclusig), BT1718, анлотиниб, ленватиниб (Lenvima), тивозаниб (Fotivda), довитиниб, бролуцизумаб (Beovu), афлиберцепт (Eylea) и фарицимаб.

[160] Еще одни средства против ангиогенеза включают ацитретин (Neotigason™), плитидепсин (aplidine™), циленгид (EMD 121974), комбретастатин А4 (СА4Р), фенретинид (4 HPR), галофугинон (Tempostatin™), Panzem™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимастат (BMS 275291), катумаксомаб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), скваламин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и золедроновую кислоту (Zometa™).

[161] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой так называемый ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующий регуляторные молекулы, которые управляют фундаментальными процессами роста, дифференцировки и выживания клеток, передаваемыми внутри клетки). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают малые молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например,

ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназ или ингибиторы серин/треонинкиназ) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, ингибитор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, ингибиторы IGF1R, MEK, ингибиторы c-Kit, ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы JAK, ингибиторы STAT, ингибиторы киназы Raf, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы киназы P70S6, ингибиторы пути WNT и так называемые многоцелевые ингибиторы киназ. Дополнительные примеры ингибиторов сигнальной трансдукции, которые могут быть использованы в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе, включают BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (Sarasar™), пелитрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Zactima™), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и Cervene™ (TP 38). Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают гефитиниб (Iressa™), цетуксимаб (Erbix™), эрлотиниб (Tarceva™), трастузумаб (Herceptin™), сунитиниб (Sutent™), иматиниб (Gleevec™), кризотиниб (Pfizer), лорлатиниб (Pfizer), дакомитиниб (Pfizer), босутиниб (Pfizer), гедатолисиб (Pfizer), канертиниб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиниб (Tycerb™), пелитиниб (ЕКВ 569), милтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (противораковая вакцина E75), Osidem™ (IDM 1), мубритиниб (ТАК-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), эверолимус (Certican™), зотаролимус (Endeavor™), темсиролимус (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), а также VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), сорафениб (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University) и GI-4000 (Globelmmune). Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают АВТ 751 (Abbott), альвоцидиб (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулам (E 7070), селициклиб (СУС 200), ВЮ 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), палбоциклиб (Pfizer) и AG 024322 (Pfizer).

[162] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой так называемый классическое антинеопластическое средство. Классические антинеопластические средства включают без ограничения гормональные модуляторы, такие как гормональные, антигормональные, андрогенные агонисты, андрогенные антагонисты и антиэстрогенные терапевтические средства, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, средства для сайленсинга или средства для активации генов, рибонуклеазы, протеосомы, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие средства, антиметаболиты, ингибитор поли(ADP-рибозы) полимеразы-I (PARP-1) (такие как, например, талазопариб, олапариб, рукапариб, нирапариб, инипариб, велпариб), ингибиторы микротубулина, антибиотики, ингибиторы веретена растительного происхождения, соединения, координированные платиной, генные терапевтические средства, антисмысловые олигонуклеотиды, сосудистые нацеливающие средства (VTA) и

статины. Примеры классических антинеопластических средств, используемых в комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению, необязательно с одним или несколькими другими средствами, включают без ограничения глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестрола ацетат (Megace), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен, трилостан и CHF 4227 (Cheisi), селективные супрессоры рецептора эстрогена (SERD; такие как фулвестрант, LSZ102, G1T48, RAD1901, элацестрант, GDC-9545, гиредестрант, SAR439859, амценестрант, AZD9833, камизестрант, LY3484356, Zn-c5, D-0502), экземестан (Aromasin), анастрозол (Arimidex), атаместан, фадрозол, летрозол (Femara), форместан; гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH; также часто называемый гормоном, высвобождающим лютеинизирующий гормон [LHRH]), агонисты, такие как бусерелин (Suprefact), гозерелин (Zoladex), леупрорелин (Lupron) и трипторелин (Trelstar), абареликс (Plenaxis), ципротерон, флутамид (Eulexin), мегестрол, нилутамид (Nilandron) и осатерон, дутастерид, эпристерид, финастерид, Serenoa repens, PHL 00801, абареликс, гозерелин, леупрорелин, трипторелин, бикалутамид; антиандрогенные средства, такие как энзалутамид, абиратерона ацетат, бикалутамид (Casodex); и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических средств, используемых в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают без ограничения субероланилидгидроксамовую кислоту (SANA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MS-275, пивалоилоксиметилбутират и PXD-101; онкопазу (ранпирназу), PS-341 (MLN-341), велкейд (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифлометекан, эдотекарин, эксатекан (Daiichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (Камптосар), луртотекан, оратекан (рубитекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан, SN-38, эдотекарин, топотекан, акларубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребекамицин, собузоксан, тафлупозид, валрубицин, зинекард (дексразоксан), азотный иприт N-оксид, циклофосфамид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазикон, бросталицин, бендамустин, бусульфан, карбохон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глуфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, мехлоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин С, митоксантрон, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепу и алкилирующие соединения с платиновой координацией, такие как цисплатин, параплатин (карбоплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, элоксатин (оксалиплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин, и их комбинации.

[163] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство

представляет собой так называемый ингибитор дигидрофолатредуктазы (такой как метотрексат и NeuTrexin (триметрексата глюкуронат)), антагонисты пуринов (такие как 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (Клорал), флударабин, неларабин и ралтитрексед), антагонисты пиримидинов (такие как 5-фторурацил (5-FU), Алимту (двунатриевый пеметрексед, LY231514, МТА), капецитабин (Xeloda™), цитозина арабинозид, Gemzar™ (гемцитабин, Eli Lilly), тегафур (UFT Orzel или Uforal, включая TS-1 комбинацию тегафура, гиместата и отостата), доксифлуридин, кармофур, цитарабин (включая окфосфат, стеарат фосфата, формы с устойчивым высвобождением и липосомальные формы), эноцитабин, 5-азациитидин (Вайдаза), децитабин, и этинилцитидин) и другие антиметаболиты, такие как эфлорнитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), триапин, триметрексед, N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовую кислоту, AG-014699 (Pfizer Inc.), АВТ-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc), и их комбинации.

[164] Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических средств включают без ограничения абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулин (Amgen), ЕРО 906 (Novartis), винфлунин (Bristol- Myers Squibb Company), актиномицин D, блеомицин, митомицин С, неокарзиностатин (Циностатин), винбластин, винкрестин, виндезин, винорелбин (Навельбин), доцетаксел (Таксотер), ортатаксел, паклитаксел (включая таксопрексин - конъюгат ДГК/пациттаксел), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин (Элоксатин), сатраплатин, камптозар, капецитабин (Кселода), оксалиплатин (Элоксатин), таксотер, алитретиноин, канфосфамид (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ибандроновую кислоту, L-аспарагиназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), эфапроксирал (Ефаргохун™ - лучевая терапия), бексаротин (Targretin™), тесмилифен (DPPE-повышает эффективность цитотоксических веществ), Theratope™ (Biomira), третиноин (Vesanoid™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин гадолиния (Хсytrin™) Cotara™ (mAb) и NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Хуотax™) и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических средств включают без ограничений адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, соединение, экспрессирующее TNFalpha в ответ на лучевую терапию), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (Облимерсен, Genta), комбретастатин А4Р (СА4Р), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Липитор, Pfizer Inc.), провастатин (Правахол, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Мевакор, Merck Inc.), симвастатин (Зокор, Merck Inc.), флувастатин (Лескол, Novartis), церивастатин (Байкол, Bayer), розувастатин (Крестор, AstraZeneca), ловастатин, ниацин (Адвикор, Kos Pharmaceuticals), кадуэт, липитор, торцетрапиб и их комбинации.

[165] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой эпигенетический модулятор, например, ингибитор или EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

[166] В следующих вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой иммуномодулирующее средство, такое как без ограничения ингибитор CTLA-4 (например, ипилимумаб), PD-1 или PD-L1 (например, пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, цемиплимаб или достерлимаб), LAG-3 (например, релатлимаб, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40, или CAR-T-клеточную терапию).

[167] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор EGFR, такой как афатиниб, осимертиниб, лапатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, позитиниб, нератиниб или гефитиниб, или антитело к EGFR, такое как цетуксимаб, панитумумаб или нецитумумаб.

[168] В качестве альтернативы, соединение по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, раскрываемые в данном документе, могут быть введены в комбинации с другими противораковыми средствами, которые не являются ингибиторами EGFR, например, в комбинации с MEK, включая мутантные ингибиторы MEK (траметиниб, кобимтетиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб); с-MET, включая мутантные ингибиторы с-Met (саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб) и антитела к MET (эмибетузумаб); ингибиторы митотической киназы (ингибиторы CDK4/6, такие как палбоциклиб, рибоциклиб, абемацицилб, лероциклиб, трилациклиб, далпициклиб, BPI-16350); средства против ангиогенеза, например, бевацизумаб, нинтеданиб; индукторы апоптоза, такие как ингибиторы Bcl-2, например, венетоклакс, обатоклакс, навитоклакс и ингибиторы Mcl-1, например, AZD-5991, AMG-176, S-64315; и ингибиторы mTOR, например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридофоролимус.

[169] Соединение по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, также могут быть введены в комбинации с эффективным количеством второго средства, выбранного из группы, состоящей из палбоциклиба (например, *ibrance*®), рибоциклиба, абемациклиба, тамоксифена, летрозолола, олапариба (например, *lynparza*®), нирапариба, карбоплатина, цисплатина, паклитаксела, гемцитабина, мегестрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, капецитабина (например, *xeloda*®), регорафениба (например, *stivarga*®), афатиниба (например, *gilotrif*®), осимертиниба (например, *tagrisso*®), гефитиниба (например, *iressa*®), эрлотиниба (например, *tarceva*®), рамуцирумаба (например, *sugamza*®), ингибитора EGFR, пралсетиниба, АВТ-263 (навитоклакс), МК-1775 (адавосертиб), ВАУ-1895344, берзосертиба, цераласертиба, SRA-737, LY2603618 (рабусертиб) и трастузумаба (например, *herceptin*®), или их комбинаций. Ингибитор EGFR может быть выбран из афатиниба, осимертиниба, лапатиниба, эрлотиниба, дакомитиниба, позитиниба, нератиниба, гефитиниба JBJ-04-125-02, алфлутиниба (AST 2818), аумолертиниба (ранее альмонертиниб) (HS10296), ВВТ-176, ВІ-4020, ВPI-361175, ВPI-D0316, СН7233163, гилтеритиниба, икотиниба, JND-3229, лазертиниба, назартиниба (EGF 816), авитиниба, РСС-0208027, резивертиниба (ВPI-7711), TQB3804, зорифертиниба (AZ-

3759) или DZD9008; антитела к EGFR, такого как цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, HLX07, JMT101; или биспецифического антитела к EGFR и MET (*например*, амивантамаба ((JNJ-61186372, JNJ-372))).

Биомаркеры и фармакодинамические маркеры

[170] В настоящем раскрытии далее представлены прогностические маркеры (например, биомаркеры и фармакодинамические маркеры, например, число копий гена, последовательность гена, уровни экспрессии или уровни фосфорилирования) для идентификации обследуемых субъектов, у которых есть, подозревается в наличии или которые подвержены риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, для которых введение ингибитора CDK2 («ингибитор CDK2», как используется в данном документе, относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли), вероятно, будет эффективным.

CCNE1

[171] В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой CCNE1. В частности, амплификация гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце будет указывать на то, что пациент или субъект может получить пользу от введения соединения формулы (I) или формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли.

[172] CCNE1 представляет собой фактор клеточного цикла, необходимый для контроля клеточного цикла при переходе G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 действует как регуляторная субъединица CDK2, взаимодействуя с CDK2 с образованием холоферментного комплекса серин/треонинкиназа. Субъединица CCNE1 этого холоферментного комплекса обеспечивает субстратную специфичность комплекса (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 кодируется геном циклина E1 («CCNE1») (номер доступа в GenBank NM_001238). Аминокислотная последовательность CCNE1 человека представлена в GenBank под номером доступа NP_001229/номером доступа UniProtKB P24864).

[173] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, у которого есть заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, где у субъекта наблюдается амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1 выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

[174] Также в данном документе представлен способ лечения пациента, у которого есть повышенный уровень экспрессии CCNE1 и который страдает от рака в виде солидной опухоли или у которого есть риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой

в данном документе.

[175] Амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1, свидетельствует/предсказывает, что субъект, у которого есть заболевание или расстройство, связанного с CDK2, или риск их развития, будет реагировать на ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 может быть уровнем мРНК CCNE1. В других вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 может быть уровнем белка CCNE1.

Другие биомаркеры

[176] В некоторых вариантах осуществления предполагаемый биомаркер может представлять собой p16 (также известный как ингибитор циклинзависимой киназы 2A, ингибитор A циклинзависимой киназы 4, множественный супрессор опухолей 1 и p16-INK4a), который действует как негативный регулятор пролиферации нормальных клеток, взаимодействуя с CDK4 и CDK6. В других вариантах осуществления предполагаемый биомаркер может представлять собой фосфорилирование Rb на серине, соответствующем аминокислотному положению 780. Rb является регулятором клеточного цикла и действует как супрессор опухолей. Rb активируется при фосфорилировании циклином D-CDK4/6 по Ser780 и Ser795 и циклином E/CDK2 по Ser807 и Ser811.

[177] Предполагаемый биомаркер также может быть выбран из группы, состоящей из RB1, RBL1, RBL2, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, FBXW7, CCNE1, CCNE2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B E2F1, E2F2, E2F3, MYC, MYCL, MYCN, EZH2, ER, HER2, HER3, HPV+ и EGFR.

Биологические образцы

[178] Подходящие биологические образцы для описанных в данном документе способов включают любой образец, который содержит кровь или опухолевые клетки, полученные или взятые у субъекта-человека, нуждающегося в лечении. Например, биологический образец может содержать опухолевые клетки из биопсии пациента, имеющего солидную опухоль. Биопсия опухоли может быть получена различными способами, известными в данной области техники. Альтернативно, образец крови может быть получен у пациента, страдающего гематологическим видом рака.

[179] Биологический образец может быть получен от человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак (например, описанные выше).

[180] Способы получения и/или хранения образцов, которые сохраняют активность или целостность молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, биологический образец может быть дополнительно приведен в контакт с одним или более дополнительными средствами, такими как буферы и/или ингибиторы, включая один или более ингибиторов нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые сохраняют или минимизируют изменения в молекулах в образце.

Способы введения и лекарственные формы

[181] Точное количество соединения, вводимое с целью обеспечения «эффективного количества» субъекту, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести рака, а также от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами, *например*, при введении в комбинации с противораковым средством, «эффективное количество» любого(ых) дополнительного(ых) терапевтического(ых) средства(средств) будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки известны для одобренных терапевтических средств и могут быть откорректированы квалифицированным специалистом в данной области техники в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(ний), подлежащего(их) лечению, и количества соединения формулы (I) или формулы (Ia), которое используется, следуя, например, дозировкам, указанным в литературе и рекомендованным в *Physician's Desk Reference* (57th Ed., 2003).

[182] «Лечение» или «проведение лечения» относится к достижению необходимого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает достижение, частично или по существу, одного или более из следующих результатов: частичное или существенное уменьшение степени заболевания, состояния или рака; облегчение или улучшение клинических симптомов или показателей, связанных с заболеванием, состоянием или раком; отсрочка, ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, состояния или рака; или уменьшение вероятности рецидива заболевания, состояния или рака.

[183] Термин «эффективное количество» означает количество при введении субъекту, которое приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, *например*, ингибирует, подавляет или уменьшает симптомы состояния, подлежащего лечению у субъекта, по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть представлено в виде стандартной лекарственной формы (*например*, от 0,1 мг до около 50 г в день, альтернативно от 1 мг до около 5 грамм в день; и еще альтернативно от 10 мг до 1 грамма в день).

[184] Термины «вводить», «процесс введения», «введение» и т. п., используемые в данном документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают без ограничения внутрисуставное (в суставы), внутривенное, внутримышечное, внутриопухольное, внутрикожное, внутрибрюшинное, подкожное, пероральное, местное, интратекальное, ингаляционное, трансдермальное, ректальное и т. п. Методы введения, которые можно использовать с описанными в настоящем документе средствами и способами, можно обнаружить в, *например*, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[185] Кроме того, соединение по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию могут быть введены совместно с другими терапевтическими средствами. Как используется в данном документе, подразумевается, что термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или более терапевтических средств одному субъекту и предусматривают включение схем лечения, в которых средства вводятся одним или разными путями введения или в одно или разное время. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию будут введены совместно с другими терапевтическими средствами. Эти термины охватывают введение субъекту двух или более средств, так что оба средства и/или их метаболиты присутствуют у субъекта одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другое(ие) средство(а) вводятся в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другое(ие) средство(а) смешиваются в композиции.

[186] Конкретный способ введения и режим дозирования будут выбраны лечащим врачом с учетом особенностей конкретного случая (*например*, субъекта, заболевания, сопутствующего болезненного состояния, конкретного лечения). Лечение может включать ежедневные или многодневные или менее чем ежедневные (*например*, еженедельные или ежемесячные и т. п.) дозы в течение периода от нескольких дней до месяцев или даже лет. Тем не менее, специалист в данной области техники сразу же определит подходящие и/или эквивалентные дозы, изучив дозировки одобренных композиций для лечения заболевания с использованием раскрытых ингибиторов CDK2 в качестве руководства.

[187] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемая соль могут быть введены пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения по настоящему изобретению можно вводить, *например*, пероральным, парентеральным, буккальным, сублингвальным, назальным, ректальным, с помощью пластыря, помпы или трансдермальным путем введения, и фармацевтические композиции соответственно составлены. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[188] Фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию составлена таким образом, чтобы она была совместима с предполагаемым способом введения. В варианте осуществления композиция составлена в соответствии с рутинными процедурами в виде

фармацевтической композиции, предназначенной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения человеку. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения.

[189] Как правило, для перорального терапевтического введения соединение по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены со вспомогательными веществами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, настоек, суспензий, сиропов, капсул-имплантатов и т. п.

[190] Как правило, для парентерального введения растворы соединения по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены в воде, хорошо смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

[191] Как правило, для инъекционного применения подходят стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки соединения по настоящему раскрытию для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий.

[192] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и не предназначены для какого-либо ограничения объема настоящего раскрытия.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Получение иллюстративных соединений

Определения

AcOH означает уксусную кислоту;

t-AmOH означает трет-амиловый спирт;

водн. означает водный;

Bn означает бензил;

Boc означает *трет*-бутоксикарбонил;

Boc₂O означает ди-трет-бутилдикарбонат;

(BPin)₂ означает 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан;

ушир. означает уширенный;

Brettphos означает 2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил;

BrettPhos Pd G3 означает [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат;

n-BuOH означает бутан-1-ол;

t-BuOH означает третичный бутанол;

t-BuOK означает трет-бутоксид калия;

t-BuXPhos Pd G3 означает (2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-

бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)палладия (II) метансульфонат;

°C означает градусы Цельсия;

CDCl₃ означает дейтерохлороформ;

Cs₂CO₃ означает карбонат цезия;

CuCN означает цианид меди;

δ означает химический сдвиг;

д означает дублет;

дд означает дублет дублетов;

дк означает дублет квартетов;

дт означает дублет триплетов;

DAST означает диэтиламиносеры трифторид;

DBU означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DCM означает дихлорметан;

DEA означает диэтиламин;

DEAD означает диэтилазодикарбоксилат;

DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат;

DIBAL-H означает диизобутилалюминия гидрид;

DIPEA означает N-этилдиизопропиламин или N, N-диизопропилэтиламин;

DMA означает N, N-диметилацетамид;

DMF означает N, N-диметилформамид;

DMCO означает диметилсульфоксид;

DMCO-d₆ означает гексадейтеродиметилсульфоксид;

EA означает этилацетат;

Et означает этил;

Et₂O означает диэтиловый эфир;

EtOAc означает этилацетат;

EtOH означает этанол;

экв. означает эквивалент;

г означает грамм;

НАТУ означает 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат;

HBF₄ означает тетрафтороборную кислоту;

HCl означает хлористоводородную кислоту;

HCOH означает формальдегид;

HCO₂H означает муравьиную кислоту;

гепт означает гептет;

¹H ЯМР означает протонный ядерный магнитный резонанс;

H₂O означает воду;

H₂O₂ означает пероксид водорода;

ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;

ч означает час;
IPA означает 2-пропанол;
 K_2CO_3 означает карбонат калия;
KI означает йодид калия;
KOH означает гидроксид калия;
 K_3PO_4 означает ортофосфат калия;
л означает литр;
ЖХМС означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией;
ЛДА означает диизопропиламид лития;
 $LiAlH_4$ означает лития алюмогидрид;
LiOH означает гидроксид лития;
м означает мультиплет;
M означает молярную концентрацию;
Me означает метил;
MeCN означает ацетонитрил;
MeI означает йодметан;
MeLi означает метиллитий;
MeMgBr означает метилмагния бромид;
MeNH₂ означает метиламин;
MeOH означает метанол;
MeOH-d₄ означает дейтерометанол;
мг означает миллиграмм;
MgSO₄ означает сульфат магния;
MГц означает мегагерц;
мин означает минуты;
мл означает миллилитры;
ммоль означает миллимоль;
ЖХСД означает жидкостную хроматографию среднего давления;
MS m/z означает пик масс-спектра;
MTBE означает метил-трет-бутиловый эфир;
N₂ означает азот;
NaBH₄ означает борогидрид натрия;
Na₂CO₃ означает карбонат натрия;
NaH означает гидрид натрия;
NaHCO₃ означает гидрокарбонат натрия;
NaOH означает гидроксид натрия;
Na₂SO₄ означает сульфат натрия;
NCS означает N-хлорсукцинимид;
NH₃ означает аммиак;
NH₄Cl означает хлорид аммония;

- NH_4HCO_3 означает карбонат аммония;
 NH_2OH означает гидроксилламин;
 NH_4OH представляет гидроксид аммония;
 NMP означает N-метилпирролидин;
 PE означает петролейный эфир;
 $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ означает бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II);
 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ означает бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0);
 $\text{Pd}(\text{OAc})$ означает палладия ацетат;
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0);
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ означает палладий(II) бис(трифенилфосфин) дихлорид;
 Pd/C означает палладий на угле;
 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ означает гидроксид палладия;
 PPh_3 означает трифенилфосфин;
 $к$ означает квартет;
 комн. темп. означает комнатную температуру;
 RT означает время удержания;
 RuPhos Pd G3 означает (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат;
 $с$ означает синглет;
 насыщ. означает насыщенный;
 СЖХ означает сверхкритическую жидкостную хроматографию;
 раств. означает раствор;
 $т$ означает триплет;
 TBAF означает фторид тетрабутиламмония;
 TBDMSCl означает трет-бутил(хлор)диметилсилан;
 TЭА означает триэтиламин;
 TФУК означает трифторуксусную кислоту;
 TfOH означает трифторэтансульфоновую кислоту;
 TГФ означает тетрагидрофуран;
 ТСХ означает тонкослойную хроматографию;
 TsOH означает п-толуолсульфоновую кислоту;
 мкл означает микролитры;
 мкмоль означает микромоль;
 Xantphos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;
 Xantphos Pd G2 означает хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II);
 Xantphos Pd G3 означает [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-

амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат;

XPhos Pd G2 означает хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

[193] Способы получения соединений по настоящему изобретению могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

[194] Получение соединений по настоящему изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость в введении и снятии защитных групп и выбор соответствующих защитных групп может быть легко установлена специалистом данной области техники. Химия защитных групп может быть обнаружена, например, в Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014), которая включена в данный документ путем ссылки во всей своей полноте.

[195] Реакции можно контролировать с помощью любого подходящего способа, известного в уровне техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ и видимой областях спектра), масс-спектрометрия (МС) или хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Аналитические приборы и способы определения характеристик соединений:

[196] ЖХ-МС. Данные жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) получали с помощью Agilent Technologies 1200 Series LCMSD с использованием ионизации API-ESI, оснащенного обращенно-фазной колонкой (Sunfire C18, размер частиц 3,5 мкм, размеры 4,6×50 мм) при 50 градусах Цельсия. Подвижная фаза состояла из смеси растворителя 0,01% ТФУК в воде и 0,01% ТФУК в ацетонитриле. Использовали постоянный градиент возрастания от 5% до 95% органического компонента в течение 1,3 мин, 95% органического компонента в течение 1,7 мин. Скорость потока была постоянной и составляла 2 мл/мин. В качестве альтернативы, Данные жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) получали с помощью Agilent Technologies 1200 Series LCMSD с использованием ионизации API-ESI, с использованием ионизации ESI, оснащенного обращенно-фазной колонкой (XBridge C18, размер частиц 3,5 мкм, размеры 4,6×50 мм) при 45 градусах Цельсия. Подвижная фаза состояла из смеси растворителей 10 мМ NH_4HCO_3 в

воде и ацетонитрила. Использовали постоянный градиент возрастания от 5% до 95% органического компонента в течение 1,4 мин, 95% органического компонента в течение 1,6 мин. Скорость потока была постоянной при 1,8 мл/мин.

[197] Преп. ЖХ-МС. Препаративную ВЭЖХ проводили на препаративной системе Gilson 281, оснащенной Welch Xtimate 10u C18 100A, упакованной AXIA, обращенно-фазной колонке 250×21,2 мм при 20 градусах Цельсия. Подвижная фаза состояла из смеси растворителя 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Использовали постоянный градиент от 70% водной/30% органической до 30% водной/70% органической подвижной фазы в течение 15 минут. Скорость потока была постоянной и составляла 30 мл/мин. В качестве альтернативы, использовали колонку Welch Xtimate 10u C18 21,2*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза состояла из смеси растворителей воды (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,05% NH₃.H₂O) и ацетонитрила. Использовали постоянный градиент от 70% водной/30% органической до 30% водной/70% органической подвижной фазы в течение 15 минут. Скорость потока была постоянной при 30 мл/мин.

[198] Силикагелевая хроматография. Силикагелевую хроматографию проводили на приборе Biotage® Isolera One или приборе Biotage® Isolera Prime.

[199] Протонный ЯМР. Спектры ЯМР ¹H получали на ЯМР приборе Bruker AVANCE III 400 МГц на 400 МГц (время экспозиции=3,16 секунды с задержкой в 1 секунду; от 8 до 32 сканов), или на ЯМР приборе Bruker AVANCE III 400 МГц на 400 МГц (время экспозиции=3,98 секунды с задержкой в 1 секунду; от 8 до 32 сканов), или на ЯМР приборе Bruker AVANCE III 500 МГц на 500 МГц (время экспозиции=3,17 секунды с задержкой в 1 секунду; от 8 до 32 сканов). Если не отмечено иное, все протонные спектры регистрировали в растворителе ДМСО-d₆ в виде частей на миллион (ч./млн) по отношению к остаточному ДМСО (2,50 ч./млн).

[200] СЖХ. Препаративная система Waters (SFC80, SFC150, SFC200, SFC350).

[201] Хиральная ВЭЖХ. Gilson 281 (поставщик: GILSON).

[202] Специалисту в данной области будет понятно, что возможны модификации градиента, длины колонки и скорости потока, и что некоторые условия могут быть более подходящими для характеристики соединений, чем другие, в зависимости от анализируемых химических частиц.

[203] Следующие коды относятся к условиям препаративной ВЭЖХ, используемым, как указано в предпочтительных примерах и в разделах Получение. Индивидуальные градиенты оптимизировали для каждого соединения соответствующим образом.

Код преп. ВЭЖХ	Условия
HPLC-1	Xtimate 150A, 21,2×250 мм, 10 мм; 15-95% MeCN/H ₂ O (0,1% NH ₄ HCO ₃)
HPLC-2	Xtimate 150A, 21,2×250 мм, 10 мм; 15-95% MeCN/H ₂ O (0,1% NH ₄ HCO ₃ +NH ₄ OH)
HPLC-3	Xtimate 150A, 21,2×250 мм, 10 мм; 15-95% MeCN/H ₂ O (10 mM

	NH ₄ HCO ₃)
HPLC-4	Xtimate 150A, 21,2×250 мм, 10 мм; 15-95% MeCN/H ₂ O (10 мМ NH ₄ HCO ₃ +NH ₄ OH)
HPLC-5	Xtimate 150A, 21,2×250 мм, 10 мм; 15-95% MeCN/H ₂ O (0,1% HCO ₂ H)

Общие схемы

[204] В соответствии с первым процессом соединения формулы (I') могут быть получены из соединений формул (II') и (III'), как изображено на схеме 1.

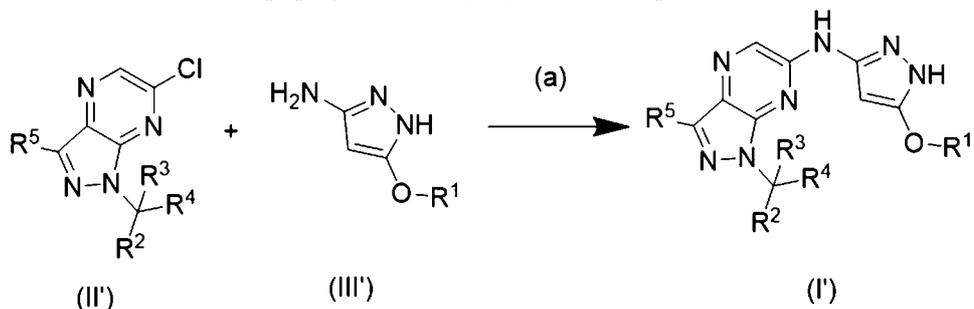


Схема 1

[205] Соединение формулы (I') может быть получено из соединений формул (II') и (III') в соответствии со стадией (a) процесса - кросс-сочетанием Бухвальда-Хартвига. Типичные условия включают реакцию амина формулы (I) или формулы (III') с хлоридом формулы (I) или формулы (II') в присутствии подходящего неорганического основания, подходящего катализатора, в подходящем растворителе, при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают реакцию соединений формулы (I) или формул (II') и (III') в присутствии BrettPhos Pd G3, tBuBrettPhos Pd G3, BrettPhos Pd G4, tBuBrettPhos Pd G4, t-BuXphos Pd G3, tBuXPhos Pd G4, или Xantphos Pd G3, или Pd₂(dba)₃/tBuXPhos в присутствии подходящего основания, такого как Cs₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄ или KOAc, в подходящем растворителе, таком как диоксан, толуол, t-AmOH, NMP или DMF, при от 90°C до 130°C.

[206] В соответствии со вторым процессом соединение формулы (I) или формулы (II') может быть получено из соединений формул (IV') и (V'), как изображено на схеме 2.

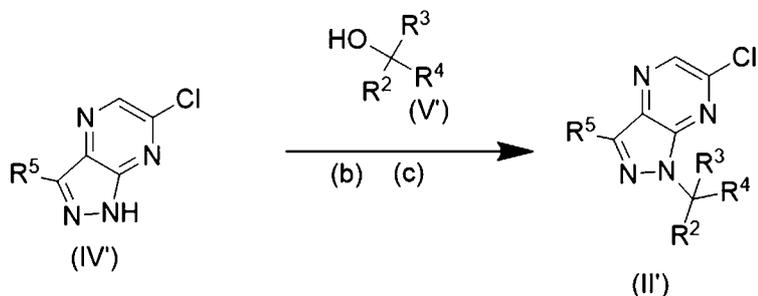


Схема 2

[207] Соединение формулы (I) или формулы (II'), где по меньшей мере один из R³ или R⁴ представляет собой H, может быть получено из соединений формулы (I) или формул (IV') и (V') в соответствии со стадией (b) процесса - реакцией Мицунобу. Типичные условия включают реакцию соединения формулы (I) или формулы (IV') со спиртом формулы (I) или

формулы (V') в присутствии подходящего азодикарбоксилата, такого как DIAD или DEAD, в присутствии PPh₃, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или толуол, при от 0°C до 80°C.

[208] В качестве альтернативы, где ни R³, ни R⁴ не представляют собой H, соединение формулы (I) или формулы (II') может быть получено из соединений формулы (I) или формул (IV') и (V') в соответствии со стадией (с) процесса - реакцией алкилирования. Типичные условия включают реакцию соединений формулы (I) или формул (IV') и (V') в присутствии кислотного катализатора, такого как TfOH, в подходящем полярном апротонном растворителе, таком как DCM, при от 0°C до комн. темп.

[209] В соответствии со третьим процессом соединение формулы (I) или формулы (II') может быть получено из соединений формулы (I) или формул (IV') и (VI'), как изображено на схеме 3.

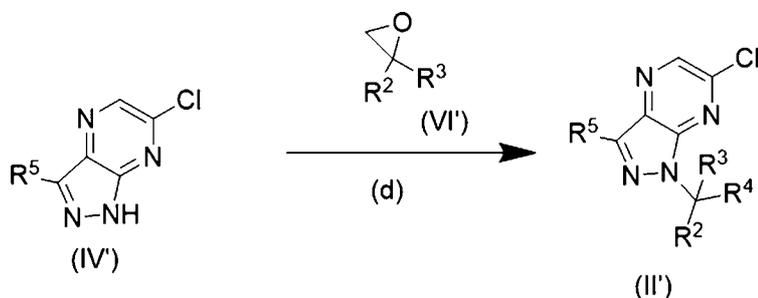


Схема 3

[210] Соединение формулы (I) или формулы (II') может быть получено из соединений формулы (I) или формул (IV') и (VI') с помощью стадии (d) процесса - реакции раскрытия эпоксида. Типичные условия включают реакцию соединений формулы (I) или формул (IV') и (VI') в присутствии подходящего неорганического основания, такого как K₂CO₃, в подходящем полярном апротонном растворителе, таком как MeCN, при от комн. темп. до повышенной температуры, такой как 90°C.

[211] Соединения формул (II'), (IV'), (V') и (VI') коммерчески доступны или их можно получить по аналогии со способами, известными в литературе, или способами, описанными в экспериментальном разделе ниже.

[212] Соединения формулы (I) или формул (I'), (II') и (IV') могут превращены в альтернативные соединения формулы (I) или формул (I'), (II') и (IV') путем стандартных химических трансформаций, известных специалистам в данной области. Примеры таких трансформаций включают без ограничения следующее:

[213] восстановление кетона до вторичного спирта с использованием NaBH₄, фторирование с использованием Selectflog или DAST, хлорирование с использованием NCS в сочетании с HBF₄, превращение арилйодидов в кетоны с использованием методики Штилле или превращение группы йода в нитрил с использованием CuCN.

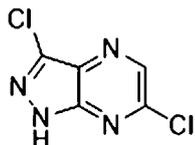
[214] Специалистам в данной области будет понятно, что может быть необходимо использовать подходящую стратегию защитных групп для получения соединений формулы

(Г). Типичные защитные группы могут включать карбамат, предпочтительно Вос, для защиты аминов, включая пиразолы, или TIPS, или бензильную группу для защиты первичного или вторичного спирта,

[215] Кроме того, будет понятно, что может быть необходимо или желательно провести превращения в порядке, отличном от того, который описан на схемах, или изменить одно или несколько превращений с получением желаемого соединения по настоящему изобретению.

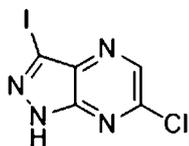
Получения

[216] Получение 1. 3,6-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин



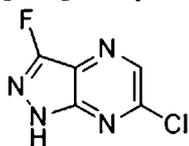
[217] Добавляли BF_4 (852 мг, 9,71 ммоль), а затем NCS (864 мг, 6,47 ммоль) в суспензию 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразина (500 мг, 6,47 ммоль) в MeCN (12 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении ночи. Охлажденную смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли 1 М NaOH (9,5 мл) для нейтрализации раствора. Полученную суспензию отфильтровали, промывали водой и сушили с получением 596 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=191$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[218] Получение 2. 6-Хлор-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин



[219] HBF_4 (1,704 г, 194 ммоль) и 1-йодпирролидин-2,5-дион (2,91 г, 12,9 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразина (1,0 г, 6,47 ммоль) в MeCN и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли водой, затем добавляли NaOH (2,5 мл) и добавляли тиосульфат натрия до тех пор, пока красноватый цвет не превратился в постоянный бледно-желтый. Смесь фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения, 1,71 г, выход 94%. ЖХМС $m/z=281$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

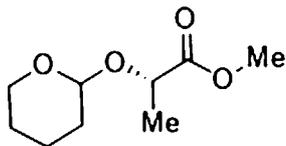
[220] Получение 3. 6-Хлор-3-фтор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин



[221] Смесь 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразина (500 мг, 3,23 ммоль) и Selectfluor (2,28 г, 6,46 ммоль) в MeCN (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в закрытой пробирке в течение 15 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью

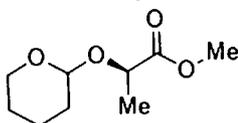
EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=173$ $[M+H]^+$.

[222] Получение 4. Метил-(2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат



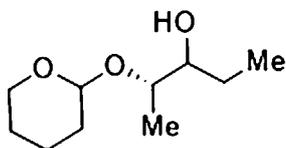
[223] Смесь метил-(S)-2-гидроксипропаноата (10,0 г, 96,1 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (8,08 г, 96,1 ммоль) и TsOH (1,65 г, 9,61 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/30) с получением указанного в заголовке соединения (9,70 г, выход 53%) в виде желтого масла.

[224] Получение 5. Метил-(2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат



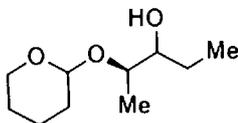
[225] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 97,7 г, 53%, из метил-(R)-2-гидроксипропаноата согласно процедуре, описанной в получении 4.

[226] Получение 6. (2S)-2-((Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ол



[227] К смеси метил-(2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата (получение 4, 700 мг, 3,72 ммоль) в толуоле (30 мл) каплями добавляли DIBAL-H (1,5 М/толуол, 2,8 мл, 4,2 ммоль) при $-78^\circ C$ под N_2 и смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 30 мин. Добавляли этилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 6,0 мл, 6,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 20 мин и медленно нагревали до комн. темп. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли водный раствор HCl (10%) до растворения всего осадка. Водную фазу экстрагировали с помощью ТГФ/толуола и объединенные органические слои промывали водой, водным раствором NaOH (1 М) и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 85%) в виде желтого масла.

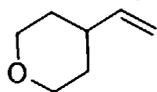
[228] Получение 7. (2R)-2-((Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ол



[229] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 600 мг, 85%,

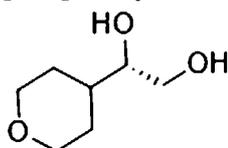
из метил-(2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата (получение 5) согласно процедуре, описанной в получении 7.

[230] Получение 8. 4-винилтетрагидро-2H-пиран



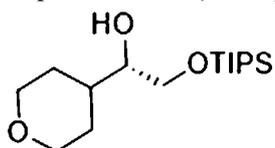
[231] К смеси гидрида натрия (2,08 г, 52,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли аденозинтрифосфорный бромид (18,70 г, 52,5 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли оксан-4-карбальдегид (5,00 г, 43,8 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром и промывали водн. раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, выход 18%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 5,83-5,75 (м, 1H), 5,02-4,93 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 2H), 3,34-3,29 (м, 2H), 2,19-2,14 (м, 1H), 1,32-1,24 (м, 4H).

[232] Получение 9. (S)-1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1,2-диол



[233] К смеси AD-mix-alpha (12,7 г, 16 ммоль) в $t\text{-BuOH:H}_2\text{O}$ 1:1 (150 мл) добавляли 4-винилтетрагидро-2H-пиран (получение 8, 0,9 г, 8 ммоль) при 0°C обеспечивали нагревание раствора до комн. темп. Реакционную смесь накрывали алюминиевой фольгой, чтобы исключить попадание света, а затем перемешивали при комн. темп. в течение двух дней. Смесь охлаждали до 0°C , добавляли сульфит натрия (15 г) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. EtOAc добавляли, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и ДХМ:MeOH 10:1. Объединенные органические слои сушили и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 51%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=147$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

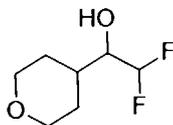
[234] Получение 10. (S)-1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ол



[235] К смеси (1S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1,2-диола (получение 9, 600 мг, 4,10 ммоль) и 1H-имидазола (830 мг, 12,2 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли хлортрис(пропан-2-ил)силан (790 мг, 4,10 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органический слой выпаривали *in vacuo* и остаток очищали флэш-

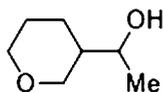
хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, выход 56%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=303$ $[M+H]^+$.

[236] Получение 11. 2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-ол



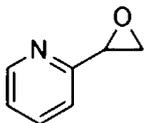
[237] Смесь тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегида (500 мг, 4,38 ммоль), (дифторметил)триметилсилана (543 мг, 4,38 ммоль) и CsF (1,99 г, 13,14 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали на протяжении ночи. Добавляли TBAF (5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 31%). ЖХМС $m/z = 167$ $[M+H]^+$.

[238] Получение 12. 1-(Тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этан-1-ол



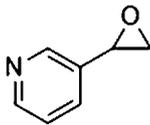
[239] В раствор тетрагидро-2Н-пиран-3-карбальдегида (500 мг, 4,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли MeMgBr (1 М в ТГФ, 4,4 мл, 4,4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре, а затем обеспечивали нагревание до комн. темп. и перемешивали еще 2 ч. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно в следующей стадии.

[240] Получение 13. 2-(оксиран-2-ил)пиридин



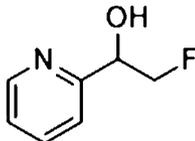
[241] В раствор H₂O (25 мл) и диоксана (90 мл) добавляли 2-этиленпиридин (14 г, 133 ммоль) и AcOH (7,98 г, 133 ммоль), затем медленно добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (25,9 г, 146 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Na₂CO₃ (42,2 г, 399 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали *in vacuo* до приблизительно 20 мл, а затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/2) с получением указанного в заголовке соединения (14 г, 87%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=122$ $[M+H]^+$.

[242] Получение 14. 3-(Оксиран-2-ил)пиридин



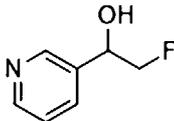
[243] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 4 г, выход 35%, из 3-этиленпиридина согласно процедуре, описанной в получении 13. ЖХМС $m/z=122$ $[M+H]^+$.

[244] Получение 15. 2-Фтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-ол



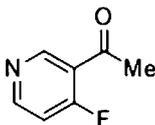
[245] Смесь 2-(оксиран-2-ил)пиридина (получение 13, 8 г, 66,0 ммоль) и 1 М ТВАФ/ТГФ (120 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 дня. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали *in vacuo* до приблизительно 20 мл, а затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/3) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 11%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=142$ $[M+H]^+$.

[246] Получение 16. 2-Фтор-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ол



[247] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 120 мг, выход 3%, из 3-(оксиран-2-ил)пиридина (получение 14) согласно процедуре, описанной в получении 15. ЖХМС $m/z=142$ $[M+H]^+$.

[248] Получение 17. 1-(4-Фторпиридин-3-ил)этан-1-он

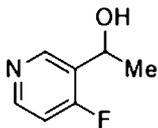


[249] Часть 1. В раствор 4-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 2,12 ммоль), метокси(метил)амин гидрохлорида (310 мг, 3,18 ммоль) и DIPEA (548 мг, 4,24 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли НАТУ (965 мг, 2,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/1) с получением 4-фтор-N-метокси-N-метилникотинамида (250 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества.

[250] Часть 2. К смеси 4-фтор-N-метокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (часть 1, 200 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли MeMgBr (2 М в ТГФ, 2,2 мл, 4,4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc.

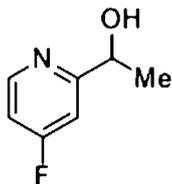
Органический слой концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=140$ $[M+H]^+$.

[251] Получение 18. 1-(4-Фторпиридин-3-ил)этан-1-ол



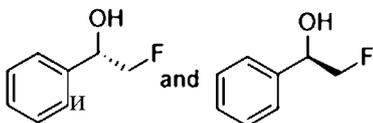
[252] К смеси 1-(4-фторпиридин-3-ил)этан-1-она (получение 17, 150 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли $NaBH_4$ (162 мг, 4,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 66%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=142$ $[M+H]^+$.

[253] Получение 19. 1-(4-Фторпиридин-2-ил)этан-1-ол



[254] В раствор 4-фторпиридин-2-карбальдегида (2,5 г, 19,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляли $MeMgBr$ (2 М в ТГФ, 15 мл, 30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 64%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=142$ $[M+H]^+$.

[255] Получение 20 и 21. (S)-2-Фтор-1-фенилэтан-1-ол и (R)-2-фтор-1-фенилэтан-1-ол



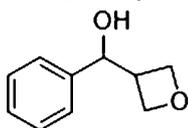
[256] Смесь стирола (10,0 г, 96,01 ммоль) и реагента Selectfluor (51,0 г, 144,02 ммоль) в MeCN/ H_2O (100 мл/50 мл) нагревали при 90°C на протяжении ночи под N_2 . Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/20~1/5) с получением 2-фтор-1-фенилэтан-1-ола (2,50 г, выход 73%) в виде желтого масла. 1H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн: 7,40-7,25 (м, 5H), 5,72 (д, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,50-4,01 (м, 2H).

[257] Далее его очищали с помощью СЖХ с использованием колонки OD-H 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% MeOH/NH₃)=85/15 при 70 г/мин с обеспечением:

[258] энантиомера 1: (S)-2-фтор-1-фенилэтан-1-ол или (R)-2-фтор-1-фенилэтан-1-ол, 300 мг;

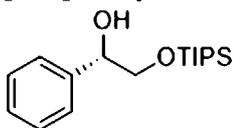
[259] энантиомера 2: (R)-2-фтор-1-фенилэтан-1-ол или (S)-2-фтор-1-фенилэтан-1-ол (300 мг).

[260] Получение 22. Оксетан-3-ил(фенил)метанол



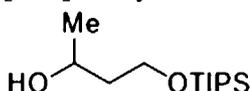
[261] В раствор оксетан-3-карбальдегида (500 мг, 5,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли фениллитий (13 мл, 17,4 ммоль) при -78°C под N₂ и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и еще 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, неочищенного).

[262] Получение 23. (S)-1-Фенил-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ол



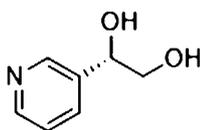
[263] К смеси (S)-1-фенилэтан-1,2-диола (1,50 г, 10,8 ммоль) и 1H-имидазола (2,20 г, 32,5 ммоль) в DMF (10 мл) каплями добавляли хлортриизопропилсилан (2,09 г, 10,8 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/30) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 28%) в виде желтого масла.

[264] Получение 24. 4-((Триизопропилсилил)окси)бутан-2-ол



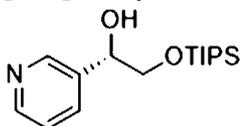
[265] К смеси бутан-1,3-диола (2 г, 22,1 ммоль) и 1H-имидазола (4,51 г, 66,3 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли хлортрис(пропан-2-ил)силан (4,26 г, 22,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой и органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 37%) в виде бесцветного масла. ЖХМС m/z=247 [M+H]⁺.

[266] Получение 25. (S)-1-(Пиридин-3-ил)этан-1,2-диол



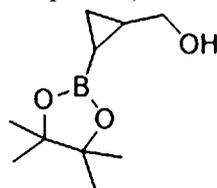
[267] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 700 мг, выход 38%, из 3-винилпиридина согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 9. ЖХМС $m/z=140$ $[M+H]^+$.

[268] Получение 26. (S)-1-(Пиридин-3-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ол



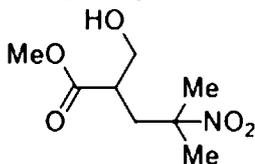
[269] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 700 мг, выход 47%, из (1S)-1-(пиридин-3-ил)этан-1,2-диола (получение 25) согласно способу, описанному в получении 23. ЖХМС $m/z=296$ $[M+H]^+$.

[270] Получение 27. (2-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)метанол



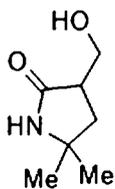
[271] В раствор этил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропан-1-карбоксилата (300 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (150 мг, 3,72 ммоль) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$, смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (206 мг, неочищенного) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

[272] Получение 28. Метил-2-(гидроксиметил)-4-метил-4-нитропентаноат



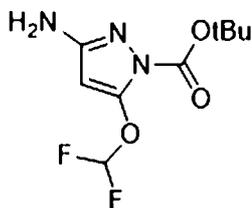
[273] В раствор 2-нитропропана (917 мг, 10,3 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли DBU (131 мг, 0,861 ммоль). После перемешивания при $65^\circ C$ в течение 10 мин каплями добавляли метил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноат (1 г, 8,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч, затем при $25^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$, промывали водой и соевым раствором и органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью $EtOAc/PE$ (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 51%) в виде желтого масла.

[274] Получение 29. 3-(Гидроксиметил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



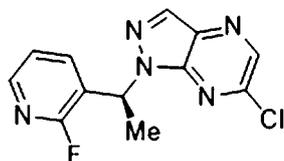
[275] В раствор метил-2-(гидроксиметил)-4-метил-4-нитропентаноата (получение 28, 350 мг, 1,70 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли Ni Ренея (100 мг) и реакционную смесь перемешивали при 25°C при давлении 2 бара H₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z =144 [M+H]⁺.

[276] Получение 30. Трет-бутил-3-амино-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат



[277] В раствор 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (24 г, 64,39 ммоль, чистота 40%) в DCM (200 мл) добавляли KOH (4,5 М, 114,47 мл) и Вос₂O (28,10 г, 128,77 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (40 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO 0~13% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 31,16%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 7,52-7,11 (м, 1H), 6,66 (ушир. с, 2H), 5,12 (с, 1H), 1,52-1,61 (м, 9H).

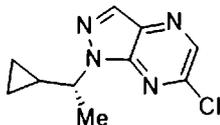
[278] Получение 31. (S)-6-Хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



[279] Смесь 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (400 мг, 2,59 ммоль), (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола (438 мг, 3,11 ммоль) и PPh₃ (815 мг, 2,59 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (628 мг, 3,11 ммоль), обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. и перемешивали на протяжении ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0-60% EtOAc/Hex) с получением бесцветного масла. Далее его очищали с помощью обращенно-фазной Isco (0-100% MeCN/0,1% водн. ТФУК). Продукт нейтрализовали с использованием NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM

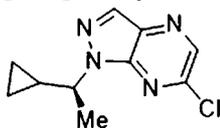
(3x). Объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 320 мг, выход 44,6%. ЖХМС $m/z=278$ $[M+H]^+$.

[280] Получение 32. (R)-6-Хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин



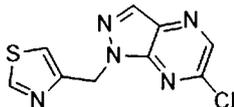
[281] Смесь 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозина (300 мг, 1,94 ммоль), (S)-1-циклопропилэтан-1-ола (167 мг, 1,94 ммоль) и PPh_3 (611 мг, 2,329 ммоль) а ТФФ охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (471 мг, 2,329 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0-60% EtOAc/Hex) с получением бесцветного масла. Далее его очищали с помощью обращенно-фазной Isco (0-100% MeCN/0,1% водн. ТФУК) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 70 мг.

[282] Получение 33. (S)-6-Хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин



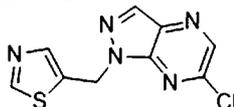
[283] Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла, 152 мг, выход 35,2%, из 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозина и (R)-1-циклопропилэтан-1-ола согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 32. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,51 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,22 (п, 1H), 1,71 (дд, 3H), 0,70 (п, 1H), 0,41 (т, 2H), 0,35 (т, 2H).

[284] Получение 34. 4-((6-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-1-ил)метил)тиазол



[285] Указанное в заголовке соединение получали, 242 мг, выход 49,5%, в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании, из 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозина и триазол-4-илметанола согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 32. ЖХМС $m/z=252, 253$ $[M+H]^+$.

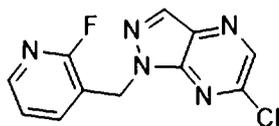
[286] Получение 35. 5-((6-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-1-ил)метил)тиазол



[287] Указанное в заголовке соединение получали, 243 мг, выход 49,5%, в виде белого твердого вещества из 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозина и триазол-5-илметанола, согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 32. ЖХМС $m/z=252, 253$ $[M+H]^+$.

[288] Получение 36. 6-Хлор-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-

b]пиразин

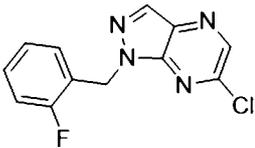
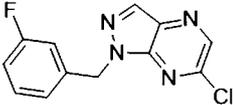
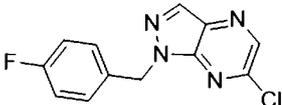
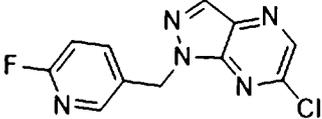
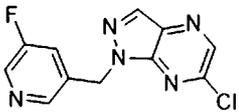


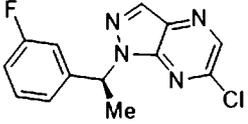
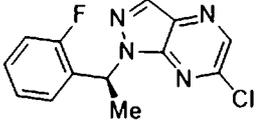
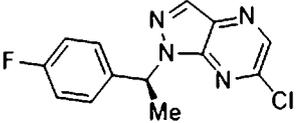
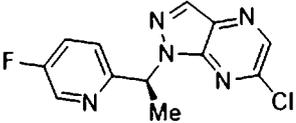
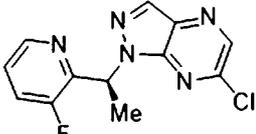
[289] Смесь 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (200 мг, 1,294 ммоль), (2-фторпиридин-3-ил)метанола (197 мг, 1,553 ммоль) и PPh₃ (407 мг, 1,553 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (314 мг, 1,553 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0-100% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 216 мг, выход 63,5%, которое затвердевало при отстаивании. ЖХМС $m/z=264$ [M+H]⁺.

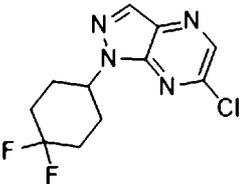
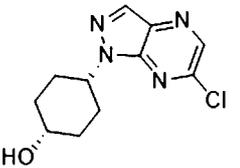
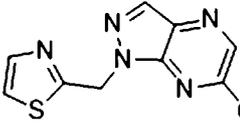
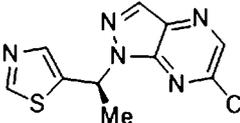
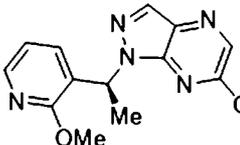
[290] Получения 37-57

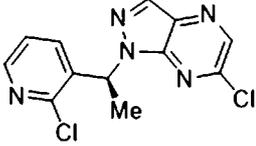
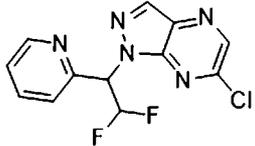
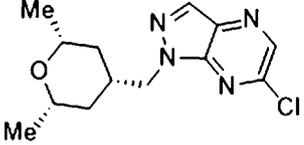
[291] Соединения, указанные в следующей таблице, получали из 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и подходящего спирта согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 36.

Получение №	Название/структура/спирт/данные
37	<p>(R)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p> <p>Спирт: (S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-ол 250 мг, выход 83%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=267$ [M+H]⁺</p>
38	<p>6-хлор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p> <p>Спирт: пиридин-3-метанол 153 мг, выход 38,5%, бесцветное масло, которое затвердевало при отстаивании. ЖХМС $m/z=247$ [M+H]⁺</p>
39	<p>1-бензил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p> <p>Спирт: бензиловый спирт 201 мг, выход 50,8%, в виде бесцветного масла, которое затвердевало</p>

	при отстаивании. ЖХМС $m/z=245$ $[M+H]^+$
40	<p>6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин</p>  <p>Спирт: (2-фторфенил)метанол 243 мг, выход 71,5%, в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,24-7,10 (м, 3H), 5,80 (с, 2H).</p>
41	<p>6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин</p>  <p>Спирт: (3-фторфенил)метанол 193 мг, выход 56,8%, в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=263, 264$ $[M+H]^+$</p>
42	<p>6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин</p>  <p>Спирт: (4-фторфенил)метанол 243 мг, выход 71,5%, в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=263, 264$ $[M+H]^+$</p>
43	<p>6-хлор-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин</p>  <p>Спирт: (6-фторпиридин-3-ил)метанол 170 мг, выход 49,8%, бесцветное масло, которое затвердевало при отстаивании. ЖХМС $m/z=264$ $[M+H]^+$</p>
44	<p>6-хлор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин</p>  <p>Спирт: (5-фторпиридин-3-ил)метанол</p>

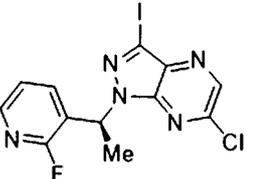
	179 мг, выход 52,5%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=265$ $[M+H]^+$
45	(S)-6-хлор-1-(1-(3-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(3-фторфенил)этан-1-ол 216 мг, выход 60,3%, в виде бледно-желтого масла. ЖХМС $m/z=277, 278$ $[M+H]^+$
46	(S)-6-хлор-1-(1-(2-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(2-фторфенил)этан-1-ол 188 мг, выход 35%, бледно-желтое масло. ЖХМС $m/z=277$ $[M+H]^+$
47	(S)-6-хлор-1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(4-фторфенил)этан-1-ол 276 мг, выход 51,4%, бледно-желтое масло. 1H ЯМР (500 Гц, $CDCl_3$) δ : 8,52 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,44 (дд, 2H), 7,00 (дд, 2H), 6,16 (q, 1H), 2,00 (д, 3H).
48	(S)-6-хлор-1-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол 481 мг, выход 66,9%, в виде бесцветного вязкого масла. ЖХМС $m/z=278, 279$ $[M+H]^+$
49	(S)-6-хлор-1-(1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(3-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол 481 мг, выход 66,9%, в виде бесцветного вязкого масла. ЖХМС $m/z=278,$

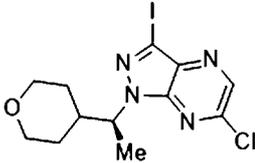
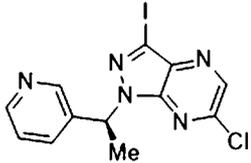
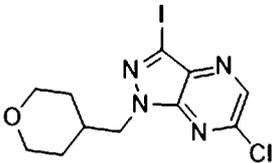
	279 [M+H] ⁺
50	<p>6-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 4,4-дифторциклогексан-1-ол 232 мг, выход 65,7%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=273, 274 [M+H]⁺</p>
51	<p>(1s,4s)-4-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ол</p>  <p>Спирт: (1r,4r)-циклогексан-1,4-диол. 95 мг, выход 19,4%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=253 [M+H]⁺</p>
52	<p>2-((6-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тиазол</p>  <p>Спирт: триазол-2-илметанол 243 мг, выход 49,7%, в виде вязкого масла. ЖХМС m/z=252, 253 [M+H]⁺</p>
53	<p>(S)-5-(1-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)этил)тиазол</p>  <p>Спирт: (R)-1-(триазол-5-ил)этан-1-ол 379 мг, выход 55,1%, в виде бледно-желтого масла. ЖХМС m/z=266 [M+H]⁺</p>
54	<p>(S)-6-хлор-1-(1-(2-метоксипиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол</p>

	437 мг, выход 58,3%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=290$ $[M+H]^+$
55	(S)-6-хлор-1-(1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(2 хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол 473 мг, выход 62,1%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=296$ $[M+H]^+$
56	6-хлор-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: 2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-ол 53 мг, выход 38%, в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=296, 297$ $[M+H]^+$
57	6-хлор-1-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: ((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 793 мг, 87%, в виде вязкого масла. ЖХМС $m/z=281$ $[M+H]^+$

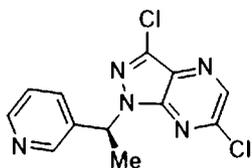
[292] Получения 58-61

[293] Соединения из следующей таблицы получали из 6-хлор-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и подходящего спирта согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 36.

Получение Номер	Название/структура/спирт/данные
58	(S)-6-хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин 

	Спирт: (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол 1,08 г, выход 70,9%, в виде белого твердого вещества, ЖХМС $m/z=405$ [M+H] ⁺
59	(S)-6-хлор-3-йод-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-ол 602 мг, выход 86%, в виде грязно-белого твердого вещества, ЖХМС $m/z=393$ [M+H] ⁺
60	(S)-6-хлор-3-йод-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (R)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ол 583 мг, выход 56,5%, в виде грязно-белого твердого вещества.
61	6-хлор-3-йод-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин  Спирт: (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 1,03 г, выход 76%, в виде белого кристаллического твердого вещества.

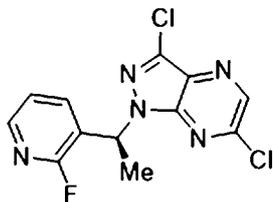
[294] Получение 62. (S)-3,6-дихлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



[295] Смесь 3,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (300 мг, 1,587 ммоль), (R)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ола (215 мг, 1,746 ммоль) и PPh₃ (500 мг, 1,905 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (385 мг, 1,905 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0-40% EtOAc/Hex). Продукт далее очищали с помощью Isco (0-60% EtOAc/DCM) с получением

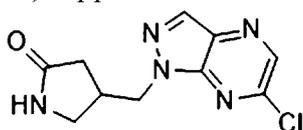
указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества, 230 мг. ЖХМС $m/z=296$ $[M+H]^+$.

[296] Получение 63. (S)-3,6-дихлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



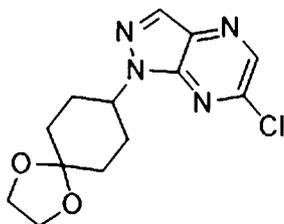
[297] Смесь 3,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (213 мг, 1,127 ммоль), (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола (175 мг, 1,24 ммоль) и PPh_3 (355 мг, 1,352 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (273 мг, 1,352 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0-40% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 182 мг. ЖХМС $m/z=314$ $[M+H]^+$.

[298] Получение 64. 4-((6-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



[299] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (300 мг, 1,94 ммоль), 4-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (246 мг, 2,135 ммоль) и PPh_3 (611 мг, 2,329 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (471 мг, 2,329 ммоль) при 0°C и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комн. темп. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью MeOH/DCM (0 до 5%) с получением указанного в заголовке соединения (152 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=252$ $[M+H]^+$.

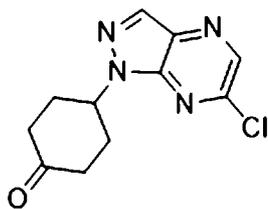
[300] Получение 65. 6-Хлор-1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



[301] Смесь 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (300 мг, 1,94 ммоль), 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (368 мг, 2,34 ммоль) и PPh_3 (611 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали в ледяной бане. Каплями добавляли DIAD (471 мг, 2,34 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток предварительно загружали в силикагель и очищали хроматографией Isco (0 до

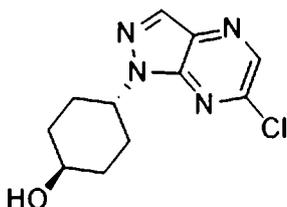
50% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения, в виде бесцветного масла, 324 мг, которое кристаллизовалось при отстаивании. ЖХМС $m/z=295$ $[M+H]^+$.

[302] Получение 66. 4-(6-Хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-1-ил)циклогексан-1-он



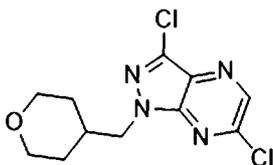
[303] Добавляли 1 М HCl (2,75 мл) в раствор 6-хлор-1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразина (получение 65, 270 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (3 мл) и раствор перемешивали при комн. темп. на протяжении ночи. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комн. темп. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток нейтрализовали с использованием водн. раствора NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения, 194 мг, 77,3%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=251$ $[M+H]^+$.

[304] Получение 67. (1r,4r)-4-(6-Хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ол



[305] NaBH₄ (36 мг, 0,957 ммоль) добавляли в охлажденный на льду раствор 4-(6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-1-ил)циклогексан-1-она (получение 66, 160 мг, 0,638 ммоль) в MeOH (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли насыщенный водн. раствор NH₄Cl, а затем добавляли воду. Полученную суспензию перемешивали в течение нескольких минут, а затем фильтровали, промывали водой и сушили путем отсасывания с получением белого твердого вещества, 130 мг. Его повторно кристаллизовали из MeCN с обеспечением указанного в заголовке соединения, 90 мг, в виде белых игл. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$.

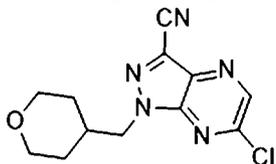
[306] Получение 68. 3,6-Дихлор-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин



[307] NCS (221 мг, 1,654 ммоль) и HBF₄ (218 мг, 2,481 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразина (получение 87, 209 мг, 0,827 ммоль) в MeCN (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении ночи. Охлажденную смесь концентрировали *in vacuo*, полученную взвесь

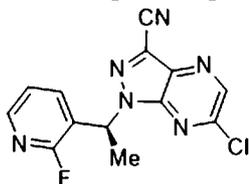
нейтрализовали с помощью 1 М NaOH (150 мкл), разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Его очищали хроматографией Isco (0-25% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения, 135 мг, 56,8%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=289 [M+H]⁺.

[308] Получение 69. 6-Хлор-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-карбонитрил



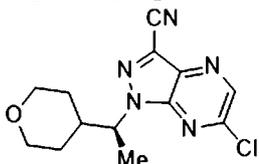
[309] CuCN (54 мг, 0,607 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-3-йод-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 61, 209 мг, 0,552 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 1,5 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Двухфазную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой, затем солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией Isco (0-40% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения, 62 мг, 40,4%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=278 [M+H]⁺.

[310] Получение 70. (S)-6-Хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-карбонитрил



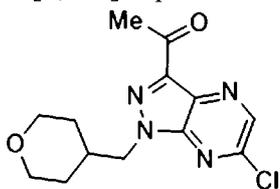
[311] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 105 мг, выход 46,7%, из (S)-6-хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 58) согласно процедуре, описанной в получении 69. ЖХМС m/z=303 [M+H]⁺.

[312] Получение 71. (S)-6-Хлор-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-карбонитрил



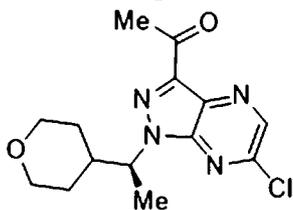
[313] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 170 мг, выход 37,9%, из (S)-6-хлор-3-йод-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 59) согласно процедуре, описанной в получении 69. ЖХМС m/z=292 [M+H]⁺.

[314] Получение 72. 1-(6-Хлор-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил)этан-1-он



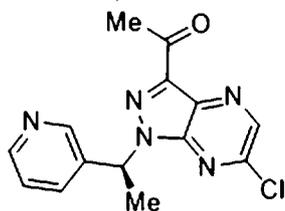
[315] Смесь 6-хлор-3-йод-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 61, 1,0 г, 2,64 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,002 г, 2,77 ммоль) и Pd(PPh₃)Cl₂ (93 мг, 0,132 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до 60°C, добавляли 1 М HCl (2,6 мл) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Смесь охлаждали до комн. темп, добавляли 1 М NaOH (2,6 мл), смесь разбавляли EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией Isco (0-100% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения, 697 мг, выход 90%, в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества. ЖХМС *m/z*=295 [M+H]⁺.

[316] Получение 73. (S)-1-(6-Хлор-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил)этан-1-он



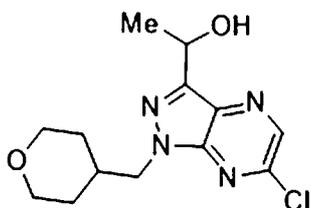
[317] Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, 634 мг, выход 80%, из (S)-6-хлор-3-йод-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 59) согласно процедуре, описанной в получении 72. ЖХМС *m/z*=309 [M+H]⁺.

[318] Получение 74. (S)-1-(6-Хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил)этан-1-он



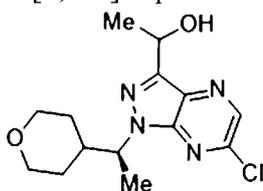
[319] Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества, 697 мг, выход 88%, из (S)-6-хлор-3-йод-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (получение 60) согласно процедуре, описанной в получении 72. ЖХМС *m/z*=302 [M+H]⁺.

[320] Получение 75. 1-(6-Хлор-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-3-ил)этан-1-он



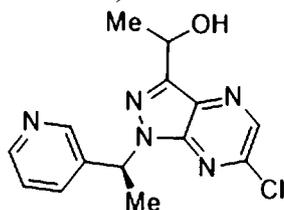
[321] NaBH_4 (45 мг, 1,194 ммоль) добавляли в раствор 1-(6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-она (получение 72, 352 мг, 1,194 ммоль) в MeOH (7 мл) при -40°C и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комн. темп. Добавляли насыщ. водн. раствор NH_4Cl и воду и смесь концентрировали *in vacuo*. Полученную водную взвесь разделяли между водой и DCM, слои разделяли и органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией Isco (0-100% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения, 217 мг, 61,2%, в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=297$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[322] Получение 76. 1-(6-Хлор-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол



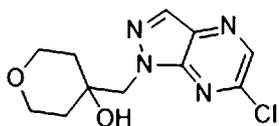
[323] Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного вязкого масла, 412 мг, выход 81%, из (S)-1-(6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-она (получение 73) согласно процедуре, подобной той, что описана в получении 75.

[324] Получение 77. 1-(6-Хлор-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол



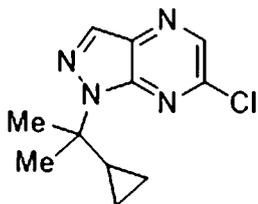
[325] NaBH_4 (45 мг, 1,18 ммоль) добавляли в раствор (S)-1-(6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-она (получение 74, 297 мг, 0,98 ммоль), растворенного в MeOH (5 мл), и охлаждали в ледяной бане и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакцию гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH_4Cl , затем воды и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией Isco (0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, 103 мг, 34,4%, в виде коричневой пены. ЖХМС $m/z=304$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[326] Получение 78. 4-((6-Хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазин-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол



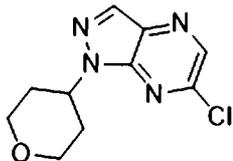
[327] Смесь 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазина (175 мг, 1,132 ммоль), 1,6-диоксаспиро[2,5]октана (155 мг, 1,359 ммоль) и K_2CO_3 (313 мг, 2,265 ммоль) в MeCN (3 мл) нагревали при 90°C в течение 2 дней. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали хроматографией Isco (0-100% EtOAc/Hex) с получением 4-((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазин-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола, 33 мг бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании, и 4-((6-хлор-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазин-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола, 36 мг бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. Анализ NOE подтвердил структурные распределения. ЖХМС $m/z=269$, 270 $[M+H]^+$.

[328] Получение 79. 6-Хлор-1-(2-циклопропилпропан-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазин



[329] В раствор 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазина (1,35 г, 8,78 ммоль) и 2-циклопропилпропан-2-ола (440 мг, 4,39 ммоль) в DCM (30 мл) каплями добавляли трифторметансульфовую кислоту (658 мг, 4,39 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали силикагелевой хроматографией при элюировании с помощью PE/EtOAc (9/1) с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн 8,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 1,69 (с, 6H), 1,65-1,58 (м, 1H), 0,42-0,40 (м, 4H).

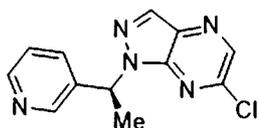
[330] Получение 80. 6-Хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазин



[331] К смеси 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиазина (200 мг, 1,29 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (197 мг, 1,93 ммоль) и PPh_3 (506 мг, 1,93 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (390 мг, 1,93 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при

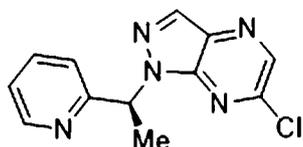
комн. темп. на протяжении ночи под N_2 . Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ $[M+H]^+$.

[332] Получение 81. (S)-6-Хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



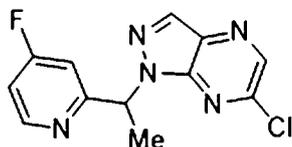
[333] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (1,0 г, 6,46 ммоль), (R)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ола (1,19 г, 9,69 ммоль) и PPh_3 (2,54 г, 9,69 ммоль) в ТГФ (30 мл) каплями добавляли DIAD (1,95 г, 9,69 ммоль) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$.

[334] Получение 82. (S)-6-Хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



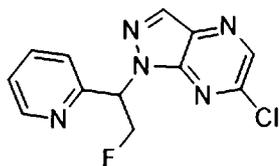
[335] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (900 мг, 5,82 ммоль), (R)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (859 мг, 6,98 ммоль) и PPh_3 (2,28 г, 8,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) каплями добавляли DIAD (1,76 г, 8,73 ммоль) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$.

[336] Получение 83. 6-Хлор-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



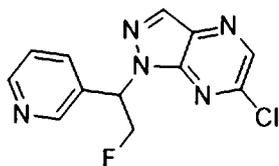
[337] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (200 мг, 1,29 ммоль), 1-(4-фторпиридин-2-ил)этанола (200 мг, 1,40 ммоль) и PPh₃ (510 мг, 1,94 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (254 мг, 1,94 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/10) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺.

[338] Получение 84. 6-Хлор-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



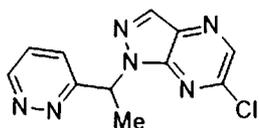
[339] К смеси 2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (получение 15, 400 мг, 2,83 ммоль), 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (437 мг, 2,83 ммоль) и PPh₃ (1,11 г, 4,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли DIAD (857 мг, 4,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 51%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺.

[340] Получение 85. 6-Хлор-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



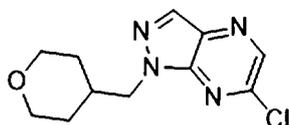
[341] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазина (120 мг, 0,776 ммоль), 2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ола (получение 16, 109 мг, 0,776 ммоль) и PPh₃ (304 мг, 1,16 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли DIAD (234 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺.

[342] Получение 86. 6-Хлор-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин



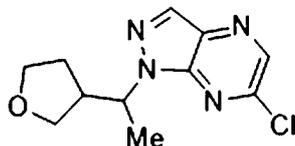
[343] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (850 мг, 5,49 ммоль), 1-(пиридазин-3-ил)этан-1-ола (681 мг, 5,49 ммоль) и PPh_3 (2,15 г, 8,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (1,66 г, 8,23 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=261, 263 [M+H]^+$.

[344] Получение 87. 6-Хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



[345] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,0 г, 6,5 ммоль), (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (1,13 г, 9,75 ммоль) и PPh_3 (2,56 г, 9,75 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли DIAD (1,96 г, 9,75 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комн. темп. под N_2 . Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/3) с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253 [M+H]^+$.

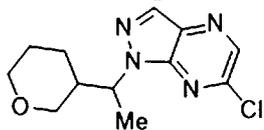
[346] Получение 88. 6-Хлор-1-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



[347] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (200 мг, 3,34 ммоль), 1-(тетрагидрофуран-3-ил)этанола (400 мг, 3,40 ммоль) и PPh_3 (1,02 г, 3,88 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (508 мг, 3,88 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/10) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 29%) в

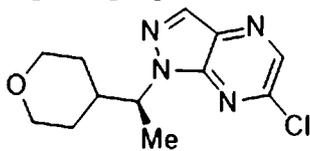
виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$.

[348] Получение 89. 6-Хлор-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин



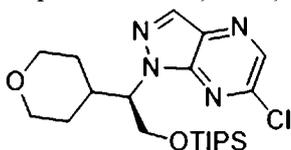
[349] К смеси 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (300 мг, 1,94 ммоль), PPh_3 (760 мг, 2,90 ммоль) и 1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этан-1-ола (получение 12, 377 мг, 2,90 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли DIAD (586 мг, 2,90 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (323 мг, выход 62%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=267$ $[M+H]^+$.

[350] Получение 90. (S)-6-Хлор-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин



[351] К смеси 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (250 мг, 1,62 ммоль), (R)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-ола (200 мг, 1,70 ммоль) и PPh_3 (636 мг, 2,43 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (422 мг, 2,43 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/10) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=267$ $[M+H]^+$.

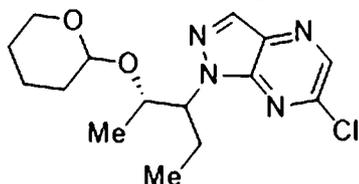
[352] Получение 91. (R)-6-Хлор-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин



[353] К смеси (S)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ола (получение 10, 700 мг, 2,31 ммоль), 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (357 мг, 2,31 ммоль) и PPh_3 (907 мг, 3,46 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли DIAD (699 мг, 3,46 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой

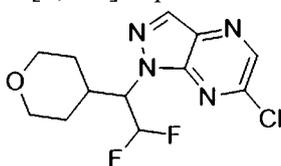
и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 69%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[354] Получение 92. 6-Хлор-1-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



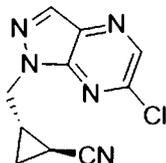
[355] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (400 мг, 2,59 ммоль), (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ола (получение 6, 730 мг, 3,88 ммоль) и PPh_3 (784 мг, 3,88 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (1,02 г, 3,88 ммоль) при 0°C , а затем реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/10) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=241$ $[\text{M}-84+\text{H}]^+$.

[356] Получение 93. 6-Хлор-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



[357] К смеси 2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-ола (получение 11, 200 мг, 1,20 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ола (185 мг, 1,20 ммоль) и PPh_3 (471 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) каплями добавляли DIAD (363 мг, 1,8 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=303$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[358] Получение 94. Транс-рац-2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил

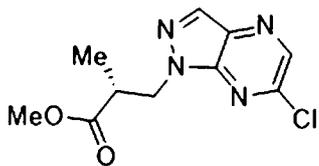
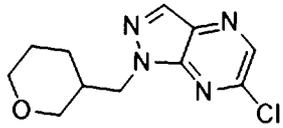


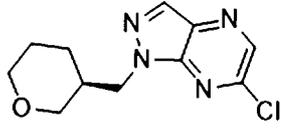
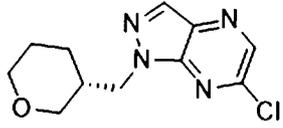
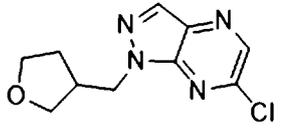
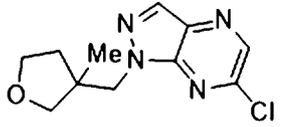
[359] Транс-рацемат

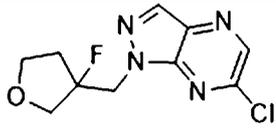
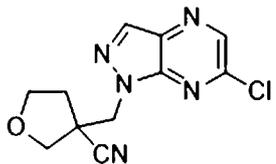
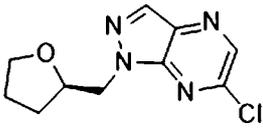
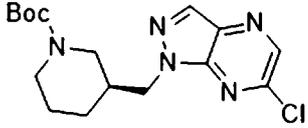
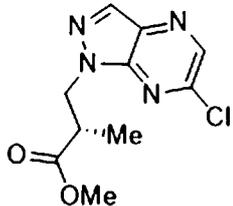
[360] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (794 мг, 5,14 ммоль), транс-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонитрила (500 мг, 5,14 ммоль) и PPh₃ (1,61 г, 6,16 ммоль) в толуоле (10 мл) каплями добавляли DIAD (1,24 г, 6,16 ммоль) при 0°C и реакцию перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакцию гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=234 [M+H]⁺.

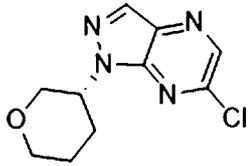
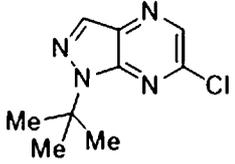
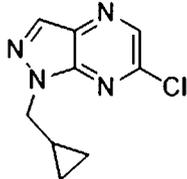
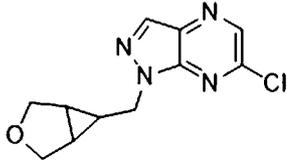
[361] Получение 95-182

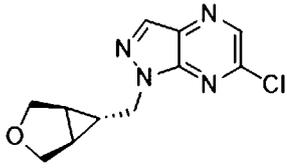
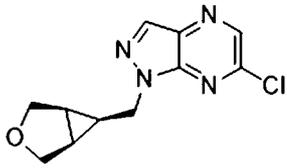
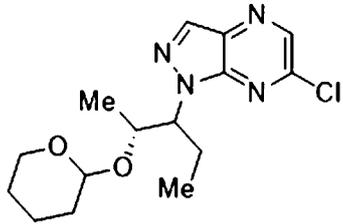
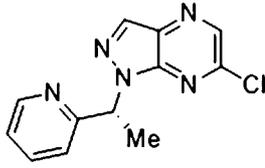
[362] К смеси 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина, 6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина или 6-хлор-3-фтор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 3) (1 экв.), как указано в таблице, подходящего спирта (1,0-3,0 экв.) и PPh₃ (1,5-2,0 экв.) в ТГФ каплями добавляли DIAD (1,5-2,0 экв.) при 0°C и реакцию перемешивали при комн. темп. до тех пор, пока исходные материалы не будут израсходованы. Реакцию гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE с получением указанных в заголовке соединений.

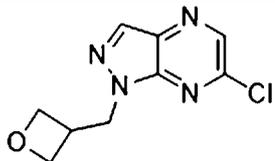
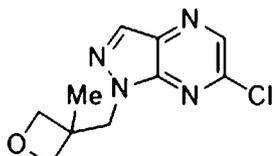
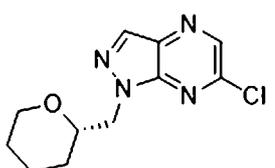
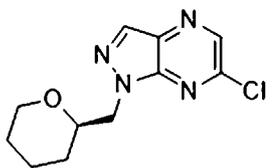
Получение Номер	Название/структура/спирт/данные
С использованием 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина	
95	<p>метил-(R)-3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноат</p>  <p>Спирт: метил-(R)-3-гидрокси-2-метилпропаноат 200 мг, выход 40%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=255, 257 [M+H]⁺</p>
96	<p>6-Хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанол</p>

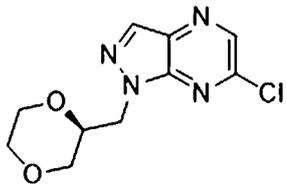
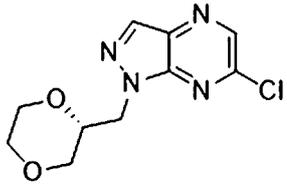
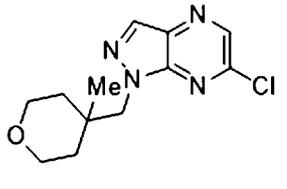
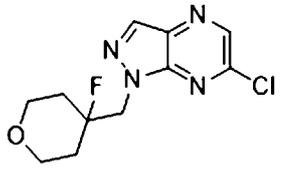
	1,2 г, выход 92%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$
97 ^A	<p>(S)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (S)-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанол)</p> <p>501 мг, выход 88%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$</p>
98	<p>(R)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанол)</p> <p>320 мг, выход 65%, в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$</p>
99	<p>6-хлор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (тетрагидрофуран-3-ил)метанол</p> <p>1,0 г, выход 80%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ $[M+H]^+$</p>
100	<p>6-хлор-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанол</p> <p>300 мг, выход 61%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$</p>
101	<p>6-хлор-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

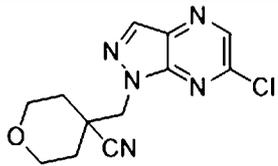
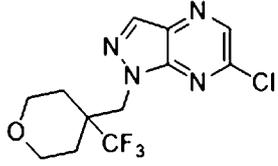
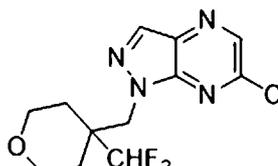
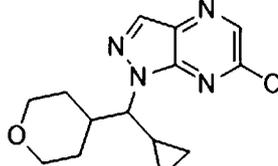
	 <p>Спирт: (3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метанол 150 мг, выход 42%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=271$ [M+H]⁺</p>
102	<p>3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил</p>  <p>Спирт: 3-(гидроксиметил)оксолан-3-карбонитрил 200 мг, выход 78%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=264$ [M+H]⁺</p>
103	<p>(R)-6-хлор-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол 200 мг, выход 86%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ [M+H]⁺</p>
104	<p>трет-бутил-(S)-3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат</p>  <p>Спирт: трет-бутил-(S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат 300 мг, выход 52%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=352$ [M+H]⁺</p>
105	<p>метил-(S)-3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноат</p> 

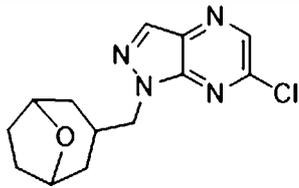
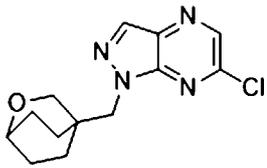
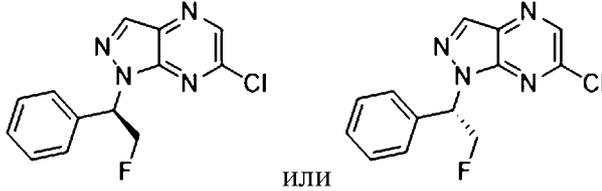
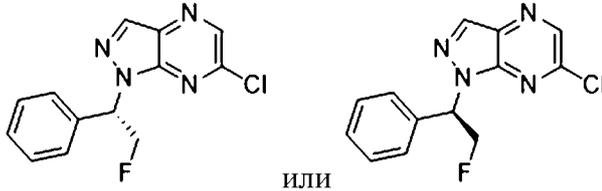
	<p>Спирт: метил-(S)-3-гидрокси-2-метилпропаноат 100 мг, выход 24%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=255$ [M+H]⁺</p>
106	<p>(R)-6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ол 80 мг, выход 51%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ [M+H]⁺</p>
107	<p>1-(трет-бутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 2-метилпропан-2-ол 126 мг, выход 60%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=211$ [M+H]⁺</p>
108	<p>6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: циклопропилметанол 100 мг, выход 74%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=209$ [M+H]⁺</p>
109 ^A	<p>1-((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол 200 мг, выход 41%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=251$ [M+H]⁺</p>

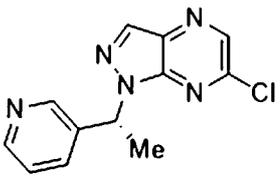
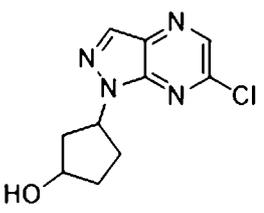
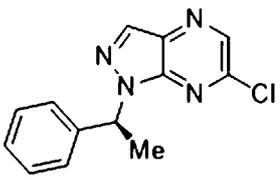
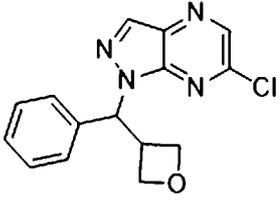
110	<p>1-(((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: ((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол 270 мг, выход 84%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=251 [M+H]⁺</p>
111	<p>1-(((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: ((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол 280 мг, выход 57%, в виде желтого масла. ЖХМС m/z=251 [M+H]⁺</p>
112	<p>6-хлор-1-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ол (получение 7) 90 мг, выход 42%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=241 [M+H]⁺</p>
113	<p>(R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-ол 200 мг, выход 59%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=260 [M+H]⁺</p>
114	<p>6-хлор-1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

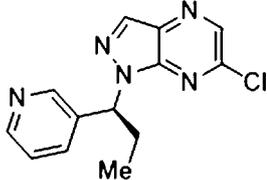
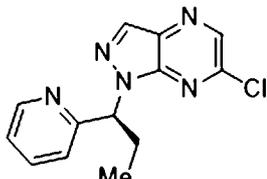
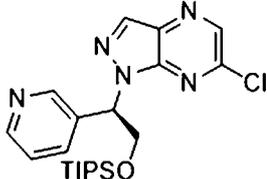
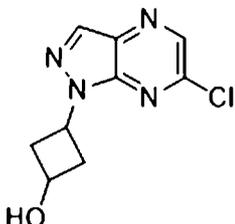
	 <p>Спирт: (оксетан-3-ил)метанол 110 мг, выход 75%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=225$ [M+H]⁺</p>
115	<p>6-хлор-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (3-метилоксетан-3-ил)метанол 180 мг, выход 77%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ [M+H]⁺</p>
116	<p>(S)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (S)-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанол 220 мг, выход 67%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ [M+H]⁺</p>
117	<p>(R)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанол 300 мг, выход 92%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ [M+H]⁺</p>
118	<p>(S)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

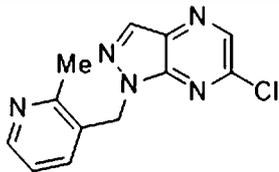
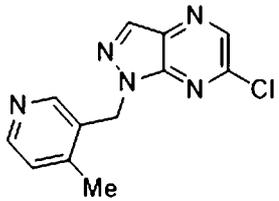
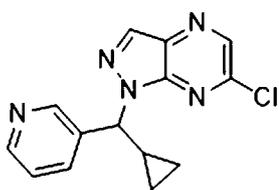
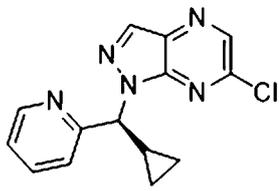
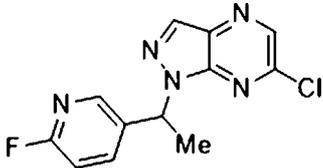
	 <p>Спирт: (S)-(1,4-диоксан-2-ил)метанол 80 мг, выход 19%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=255$ $[M+H]^+$</p>
119	<p>(R)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанол 80 мг, выход 19%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=255$ $[M+H]^+$</p>
120	<p>6-хлор-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 200 мг, выход 25%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=267$ $[M+H]^+$</p>
121	<p>6-хлор-1-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 150 мг, выход 42%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=271$ $[M+H]^+$</p>
122	<p>4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил</p>

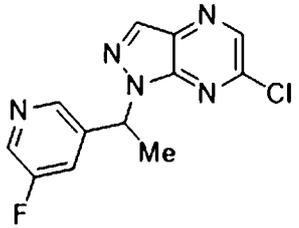
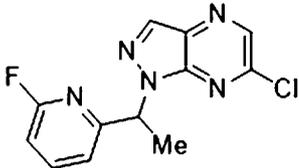
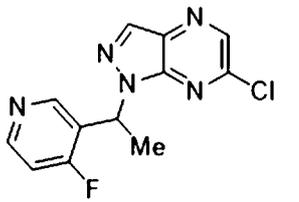
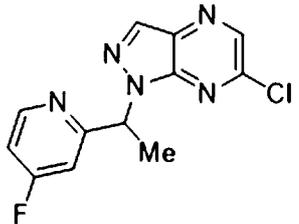
	 <p>Спирт: 4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил 400 мг, выход 89%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺</p>
123 ^A	<p>6-хлор-1-((4-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>  <p>Спирт: (4-(трифторметил)тетрагидро2Н-пиран-4-ил)метанол 60 мг, выход 28%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=321$ [M+H]⁺</p>
124 ^A	<p>6-Хлор-1-((4-(дифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>  <p>Спирт: (4-(дифторметил)тетрагидро2Н-пиран-4-ил)метанол 300 мг, выход 36%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=303$ [M+H]⁺</p>
125	<p>6-хлор-1-(циклопропил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>  <p>Спирт: циклопропил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол 180 мг, выход 64%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=293$ [M+H]⁺</p>
126	<p>1-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>

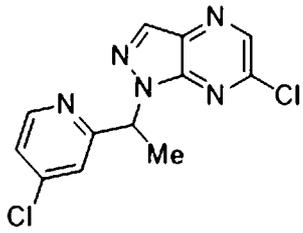
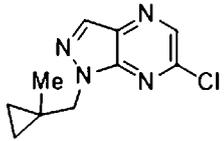
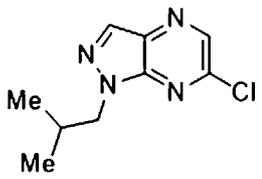
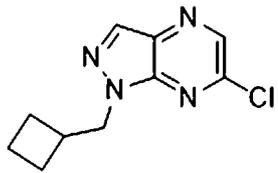
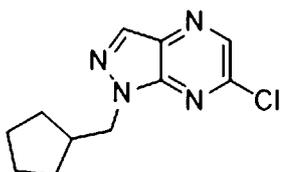
	 <p>Спирт: (8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метанол 246 мг, выход 57%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=279$ $[M+H]^+$</p>
127	<p>1-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин</p>  <p>Спирт: (2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанол 150 мг, выход 83%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=279$ $[M+H]^+$</p>
128	<p>(R)-6-Хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин или (S)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин</p>  <p>Спирт: энантиомер 1 (получение 20 и 21) 150 мг, выход 54%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=277$ $[M+H]^+$</p>
129	<p>(S)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин или (R)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин</p>  <p>Спирт: энантиомер 2 (получение 20 и 21) 150 мг, выход 54%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=277$ $[M+H]^+$</p>
130	<p>(R)-6-хлор-1-(1-фенил-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пирозин</p>

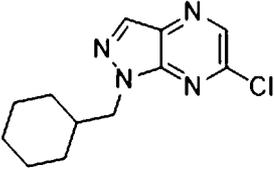
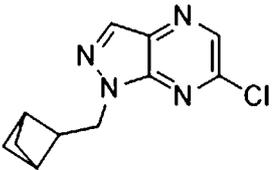
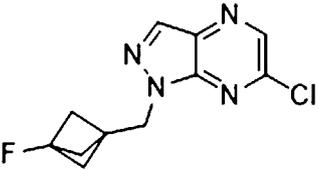
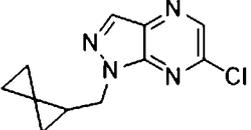
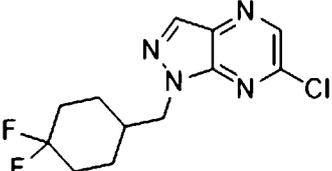
	 <p>Спирт: (S)-1-фенил-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ол (получение 23) 700 мг, выход 53%, в виде желтого твердого вещества.</p>
131	<p>(R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: (S)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-ол 200 мг, выход 59%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$</p>
132	<p>3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-1-ил)циклопентан-1-ол</p>  <p>Спирт: циклопентан-1,3-диол 200 мг, выход 43%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ $[M+H]^+$</p>
133	<p>(S)-6-хлор-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: (R)-1-фенилэтан-1-ол 550 мг, выход 66%. ЖХМС $m/z=259$ $[M+H]^+$</p>
134	<p>6-хлор-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p> 

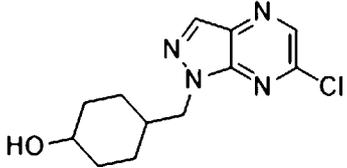
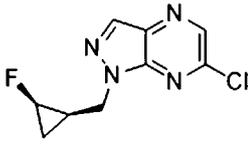
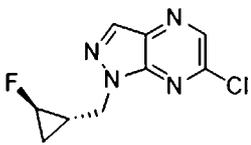
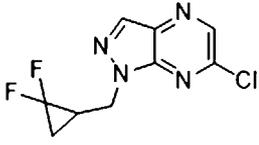
	Спирт: оксетан-3-ил(фенил)метанол (получение 22) 300 мг, выход 30%. ЖХМС $m/z=301$ $[M+H]^+$
135	(S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин  Спирт: (R)-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ол 120 мг, выход 44%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=274$ $[M+H]^+$
136	(S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин  Спирт: (R)-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол 200 мг, выход 56%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=274$ $[M+H]^+$
137 ^A	(R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин  Спирт: (S)-1-(пиридин-3-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этан-1-ол (получение 26) 600 мг, выход 59%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=432$ $[M+H]^+$
138	3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин-1-ил)циклобутан-1-ол  Спирт: циклобутан-1,3-диол 135 мг, выход 47%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=225$ $[M+H]^+$
139	6-хлор-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пирозин

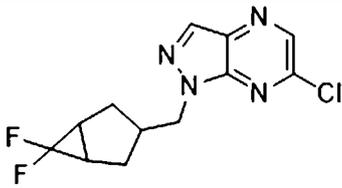
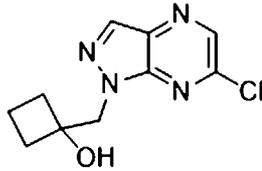
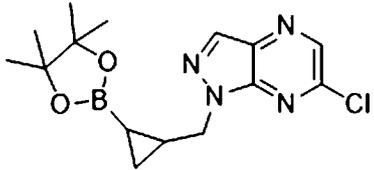
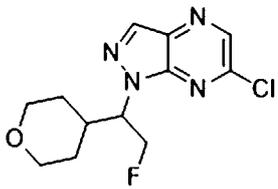
	 <p>Спирт: (2-метилпиридин-3-ил)метанол 300 мг, выход 71%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$</p>
140	 <p>Спирт: (4-метилпиридин-3-ил)метанол 260 мг, выход 77%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$</p>
141	 <p>Спирт: циклопропил(пиридин-3-ил)метанол 250 мг, выход 47%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=286$ $[M+H]^+$</p>
142	 <p>Спирт: (R)-циклопропил(пиридин-2-ил)метанол гидрохлорид 50 мг, выход 16%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=286$ $[M+H]^+$</p>
143	 <p>Спирт: (1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)метанол 300 мг, выход 65%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=276$ $[M+H]^+$</p>

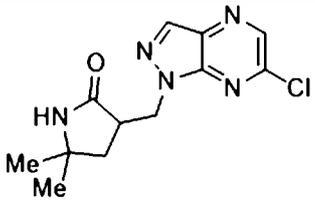
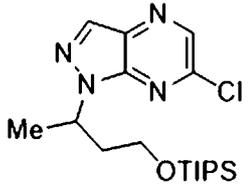
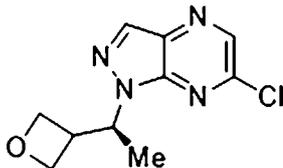
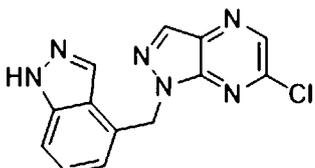
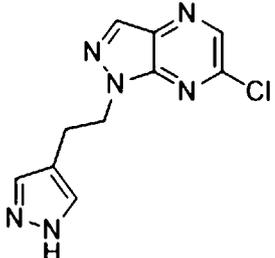
	<p>Спирт: 1-(6-Фторпиридин-3-ил)этан-1-ол 450 мг, выход 83%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺</p>
144	<p>6-хлор-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 1-(5-Фторпиридин-3-ил)этан-1-ол 120 мг, выход 55%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺</p>
145	<p>6-хлор-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 1-(6-Фторпиридин-2-ил)этан-1-ол 560 мг, выход 78%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺</p>
146	<p>6-хлор-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 1-(4-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (получение 18) 70 мг, выход 36%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$ [M+H]⁺</p>
147	<p>6-хлор-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 1-(4-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол (получение 19) 210 мг, выход 53%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=278$</p>

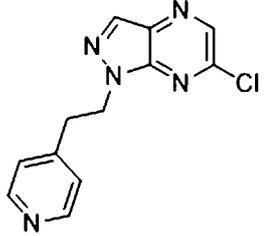
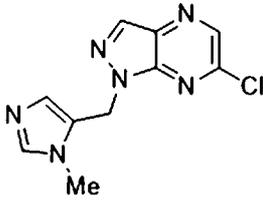
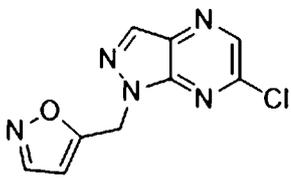
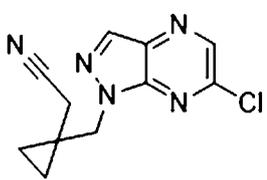
	[M+H] ⁺
148	<p>6-хлор-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: 1-(4-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ол 320 мг, выход 37%. ЖХМС m/z=294 [M+H]⁺</p>
149	<p>6-хлор-1-((1-метилциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: (1-метилциклопропил)метанол 130 мг, выход 90%, в виде желтого масла. ЖХМС m/z=223 [M+H]⁺</p>
150	<p>6-хлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: 2-метилпропан-1-ол 150 мг, выход 55%. ЖХМС m/z=211 [M+H]⁺</p>
151	<p>6-хлор-1-(циклобутилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: циклобутилметанол 150 мг, выход 52%. ЖХМС m/z=223 [M+H]⁺</p>
152	<p>6-хлор-1-(циклопентилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин</p>  <p>Спирт: циклопентилметанол 170 мг, выход 56%. ЖХМС m/z=237 [M+H]⁺</p>

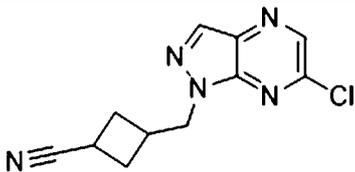
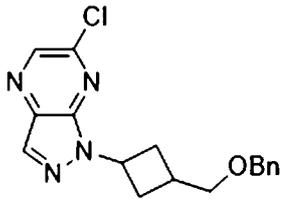
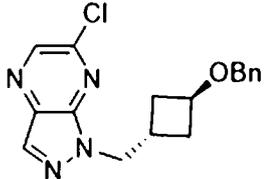
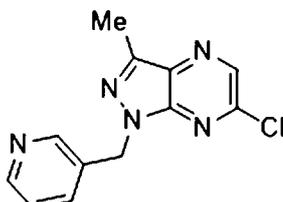
153	<p>6-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пирозин</p>  <p>Спирт: циклогексилметанол 160 мг, выход 50%. ЖХМС $m/z=251$ $[M+H]^+$</p>
154	<p>1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пирозин</p>  <p>Спирт: бицикло[1.1.1]пентан-1-илметанол 180 мг, выход 59%. ЖХМС $m/z=235$ $[M+H]^+$</p>
155	<p>6-хлор-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пирозин</p>  <p>Спирт: (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол 88 мг, выход 53%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=253$ $[M+H]^+$</p>
156	<p>6-хлор-1-(спиро[2,2]пентан-1-илметил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пирозин</p>  <p>Спирт: спиро[2,2]пентан-1-илметанол 520 мг, выход 85%, в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=235$ $[M+H]^+$</p>
157	<p>6-хлор-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пирозин</p>  <p>Спирт: 4,4-дифторциклогексилметанол 120 мг, выход 42%. ЖХМС $m/z=287$ $[M+H]^+$</p>

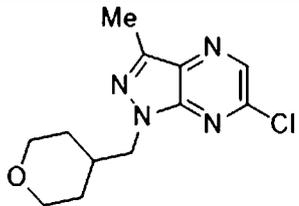
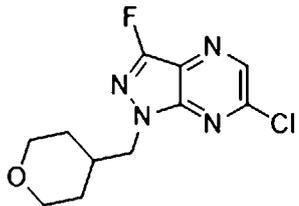
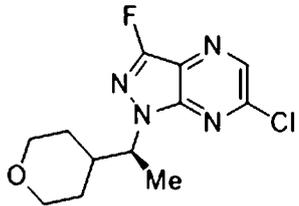
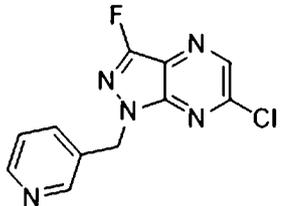
158	<p>4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол</p>  <p>Спирт: 4-(гидроксиметил)циклогексан-1-ол 600 мг, выход 87%. ЖХМС $m/z=267$ $[M+H]^+$</p>
159	<p>цис-рац-6-хлор-1-((2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Цис-рацемат Спирт: цис-рац-(2-фторциклопропил)метанол 150 мг, выход 61%. ЖХМС $m/z=227$ $[M+H]^+$</p>
160	<p>транс-рац-6-хлор-1-((2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Транс-рацемат Спирт: транс-рац-(2-фторциклопропил)метанол 490 мг, выход 83%, в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=227$ $[M+H]^+$</p>
161	<p>6-хлор-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (2,2-дифторциклопропил)метанол 125 мг, выход 27%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=245$ $[M+H]^+$</p>
162 ^A	<p>6-хлор-1-((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

	 <p>Спирт: (6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол 260 мг, выход 91%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=285$ $[M+H]^+$</p>
163 ^A	 <p>Спирт: 1-(гидроксиметил)циклобутан-1-ол 180 мг, 75%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=239$ $[M+H]^+$</p>
164	 <p>Спирт: (2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)метанол (получение 27) 80 мг, 23%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=335$ $[M+H]^+$</p>
165 ^A	 <p>Спирт: 2-фтор-1-(оксан-4-ил)этан-1-ол 900 мг, 59%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=285$ $[M+H]^+$</p>
166 ^A	3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он

	 <p>Спирт: 3-(гидроксиметил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (получение 29) 300 мг, 38%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=280$ $[M+H]^+$</p>
167	 <p>Спирт: 4-((триизопропилсилил)окси)бутан-2-ол (получение 24) 300 мг, выход 39%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=383$ $[M+H]^+$</p>
168	 <p>Спирт: (R)-1-(оксетан-3-ил)этан-1-ол 320 мг, 77%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=239$ $[M+H]^+$</p>
169	 <p>Спирт: (1H-индазол-4-ил)метанол 150 мг, 39%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=285$ $[M+H]^+$</p>
170	 <p>Спирт: 1-(2-(1H-пиразол-4-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

	<p>Спирт: 2-(1Н-пиразол-4-ил)этан-1-ол 300 мг, 97%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=249$ $[M+H]^+$</p>
171 ^A	<p>6-хлор-1-(2-(пиридин-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>  <p>Спирт: 2-(пиридин-4-ил)этан-1-ол 300 мг, 71%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=260$ $[M+H]^+$</p>
172 ^A	<p>6-хлор-1-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин</p>  <p>Спирт: (1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метанол 257 мг, 58%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=249$ $[M+H]^+$</p>
173	<p>5-(((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)изоксазол</p>  <p>Спирт: (изоксазол-5-ил)метанол 65 мг, 21%. ЖХМС $m/z=236$ $[M+H]^+$</p>
174 ^A	<p>2-(1-(((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклопропил)ацетонитрил</p>  <p>Спирт: 2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетонитрил 90 мг, 14% в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=248$ $[M+H]^+$</p>
175 ^A	<p>3-(((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил</p>

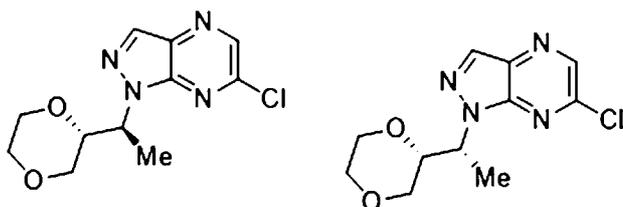
	 <p>Спирт: 3-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбонитрил 280 мг, 84%, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=248 [M+H]^+$</p>
176 ^A	<p>1-(3-((бензилокси)метил)циклобутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: 3-((бензилокси)метил)циклобутан-1-ол 460 мг, 53%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=329 [M+H]^+$</p>
177 ^A	<p>1-(((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>Спирт: транс-3-(бензилокси)циклобутил)метанол 450 мг, 58%, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=329 [M+H]^+$</p>
С использованием 6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина	
178	<p>6-хлор-3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: пиридин-3-илметанол 450 мг, выход 58%. ЖХМС $m/z=260 [M+H]^+$</p>
179	<p>6-хлор-3-метил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>

	 <p>Спирт: (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 580 мг, выход 92%. ЖХМС $m/z=267$ $[M+H]^+$</p>
С использованием 6-хлор-3-фтор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 3)	
180	<p>6-хлор-3-фтор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 100 мг, выход 64%. ЖХМС $m/z=271$ $[M+H]^+$</p>
181 ^A	<p>(S)-6-хлор-3-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (R)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-ол 1,38 г, выход 60%, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=285$ $[M+H]^+$</p>
182 ^A	<p>6-хлор-3-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин</p>  <p>Спирт: (пиридин-3-ил)метанол 80 мг, выход 35%. ЖХМС $m/z=264$ $[M+H]^+$</p>

[363] А - толуол был растворителем, и реакционную смесь перемешивали при 80°C, пока все исходные материалы не были израсходованы.

[364] Получение 183 и 184. Транс-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-

пиразоло[3,4-b]пиразин и Цис-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



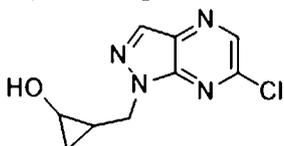
[365] Транс-рацемат и цис-рацемат

[366] Каплями добавляли DEAD (783 мг, 4,5 ммоль) в охлажденный на льду раствор 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (540 мг, 3,5 ммоль), 1-(1,4-диоксан-2-ил)этан-1-ола (400 мг, 3,0 ммоль) и PPh₃ (917 мг, 3,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C на протяжении ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc= 4:1) с обеспечением:

[367] продукта 1: транс-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин или цис-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (90 мг, выход 11%);

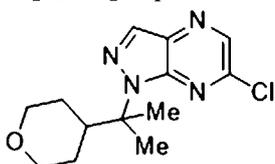
[368] продукта 2: цис-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин или транс-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (230 мг, выход 29%). ЖХМС $m/z=269, 271 [M+H]^+$.

[369] Получение 185. 2-((6-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол



[370] В раствор 6-хлор-1-((2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 164, 80 мг, 0,239 ммоль) в AcOH (2 мл) при 0°C добавляли H₂O₂ (30 мас. %, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/5) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=225 [M+H]^+$.

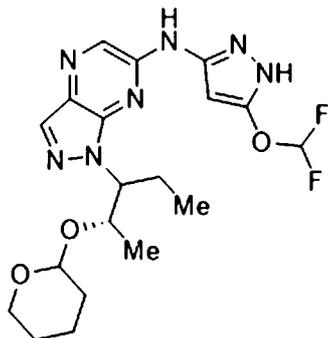
[371] Получение 186. 6-Хлор-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



[372] В раствор 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (426 мг, 2,76 ммоль) и 2-(оксан-

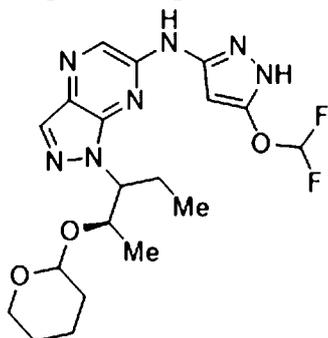
4-ил)пропан-2-ола (200 мг, 1,38 ммоль) в DCM (15 мл) каплями добавляли трифторметансульфоновую кислоту (621 мг, 4,14 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали силикагелевой хроматографией при элюировании с помощью PE/EtOAc (10/1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=281$ [M+H]⁺.

[373] Получение 187. N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



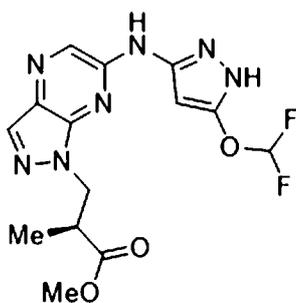
[374] Смесь 6-хлор-1-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 92, 180 мг, 0,554 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (124 мг, 0,831 ммоль), BrettPhos Pd G₄ (19,5 мг, 20 мкмоль) и KOAc (163 мг, 1,66 ммоль) в диоксане (5,0 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 37%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=438$ [M+H]⁺.

[375] Получение 188. N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



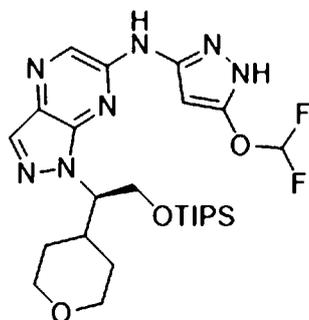
[376] Указанное в заголовке соединение получали, 80 мг, выход 66%, из 6-хлор-1-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 112) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин согласно процедуре, описанной в получении 187. ЖХМС $m/z=438$ [M+H]⁺.

[377] Получение 189. Метил-(S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноат



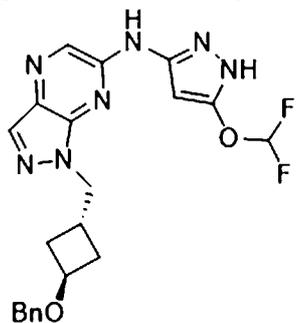
[378] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, 70 мг, выход 48%, из метил-(S)-3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноата (получение 105) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин согласно процедуре, описанной в получении 187. ЖХМС $m/z=368$ $[M+H]^+$.

[379] Получение 190. (R)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[380] Смесь (R)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 91, 600 мг, 1,36 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (243 мг, 1,63 ммоль), KOAc (400 мг, 4,08 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (100 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч под N₂, охлажденную реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=552$ $[M+H]^+$.

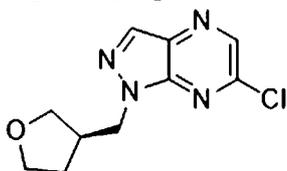
[381] Получение 191. 1-(((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[382] Смесь 1-((транс-3-(бензилокси)циклобутил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 177, 400 мг, 1,21 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин

(216 мг, 1,45 ммоль), t-BuXPhos Pd G3 (96,6 мг, 12,1 мкмоль) и KOAc (355 мг, 3,62 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C на протяжении ночи под N₂. Охлажденную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z*=442 [M+H]⁺.

[383] Получение 192. (R)-6-Хлор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин

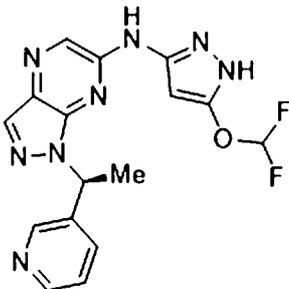


[384] Добавляли DIAD (471 мг, 2,33 ммоль) в охлажденный на льду раствор 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (300 мг, 1,94 ммоль), R-(тетрагидрофуран-3-ил)метанола (198 мг, 1,94 ммоль) и PPh₃ (611 мг, 2,33 ммоль) в ТГФ (10 мл). Обеспечивали меленое нагревание полученной смеси, и реакция завершалась при достижении 5°C. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали хроматографией Isco (0-40% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла (381 мг, 82%). ЖХМС *m/z*=239 [M+H]⁺.

Предпочтительные примеры

[385] Пример 1

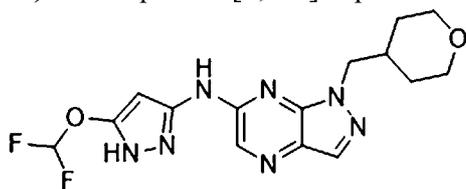
[386] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[387] Смесь (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 81, 600 мг, 2,4 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (413 мг, 2,77 ммоль), Pd₂(dba)₃ (423 мг, 0,46 ммоль), tBuXPhos (196 мг, 0,46 ммоль) и KOAc (453 мг, 4,62 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали с помощью N₂ (x3), а затем нагревали при 100°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 50% EtOAc/PE), а затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z*=373 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,29 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,59(с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,65-6,60 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 1,92 (д, 3H).

[388] Пример 2

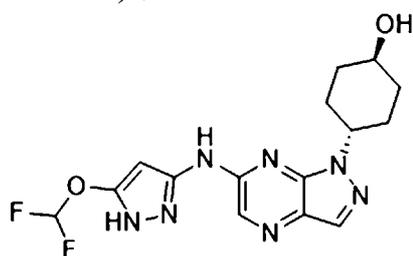
[389] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[390] Смесь 6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 87, 780 мг, 3,09 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (554 мг, 3,72 ммоль), tBuXphos Pd G3 (150 мг, 0,19 ммоль) и KOAc (892 мг, 9,08 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч под N₂. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали преп. ВЭЖХ-4 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (361,4 мг, 32%). ЖХМС m/z=366 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,21 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,98 (д, 1H), 4,40 (д, 2H), 3,87-3,75 (м, 2H), 3,29-3,16 (м, 2H), 2,24-2,11 (м, 1H), 1,46-1,29 (м, 4H).

[391] Пример 3

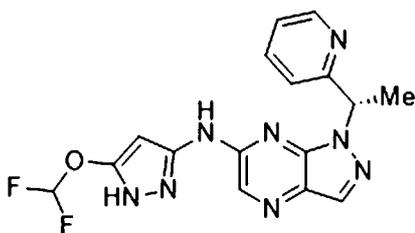
[392] (1r,4r)-4-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ол



[393] Смесь (1r,4r)-4-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ола (получение 67, 45 мг, 0,178 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (29 мг, 0,196 ммоль), tBuBrettPhos Pd G3 (7,61 мг, 8,9 ммоль) и KOAc (52 мг, 0,534 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО, фильтровали и очищали обращенно-фазной Isco (0-80% MeCN/H₂O (+ 0,1% ТФУК). Соответствующие фракции обрабатывали NaHCO₃ и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (4x). Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (21,3 мг, 33%). ЖХМС m/z=366 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,95-4,82 (м, 1H), 4,69 (д, 1H), 3,61-3,49 (м, 1H), 2,07-1,84 (м, 6H), 1,56-1,41 (м, 2H).

[394] Пример 4

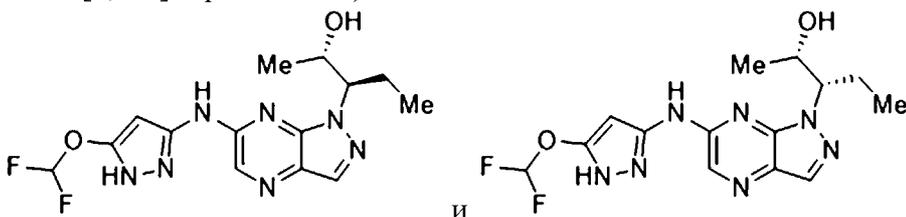
[395] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[396] Смесь (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (получение 82, 980 мг, 3,77 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (562 мг, 3,77 ммоль), *t*-BuXPhos Pd G4 (100 мг, 0,126 ммоль) и KOAc (1,10 г, 11,3 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 4:1 EtOAc/PE), а затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (205 мг, 14%). ЖХМС $m/z=373$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,55 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,45-6,40 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 1,95 (д, 3H).

[397] Примеры 5 и 6

[398] (2S,3R)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол и (2S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол



[399] ТФУК (200 мг, 2,06 ммоль) добавляли к смеси N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (получение 187, 90 мг, 0,205 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали преп. ВЭЖХ-1 с последующей дополнительной очисткой хиральной СЖХ (Daicel IC 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (+0,2% MeOH/NH₃) в CO₂) с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ.

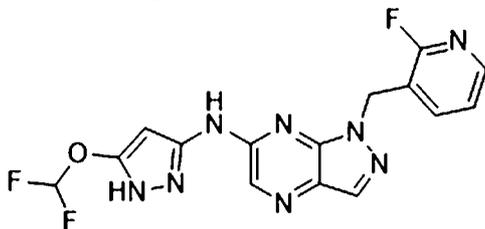
[400] Пик 1, пример 5. (2S,3R)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол или (2S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол (17,8 мг): ЖХМС $m/z=354$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (ушир. с, 1H), 10,90 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 2H), 0,79 (д, 3H), 0,61 (т, 3H).

[401] Пик 2, пример 6. (2S,3S)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол или (2S,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол (6,4 мг): ЖХМС

$m/z=354 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,23 (ушир. с., 1H), 10,92 (ушир. с., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,80-4,60 (м, 2H), 4,20-4,00 (м, 1H), 2,10-1,80 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 0,59 (т, 3H).

[402] Пример 7

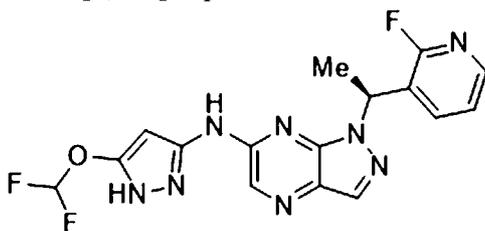
[403] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[404] Смесь 6-хлор-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 36, 65 мг, 0,247 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (40 мг, 0,271 ммоль), $^tBuBrettPhos Pd G3$ (10,5 мг, 12 ммоль) и KOAc (73 мг, 0,740 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО, фильтровали и очищали обращенно-фазной Isco (0-80% MeCN/H₂O (+ 0,1% ТФУК). Соответствующие фракции обрабатывали NaHCO₃ и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (4x). Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (33 мг, 36%). ЖХМС $m/z=376 [M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,27 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,72-7,63 (м, 1H), 7,47-7,12 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,83 (с, 2H).

[405] Пример 8

[406] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

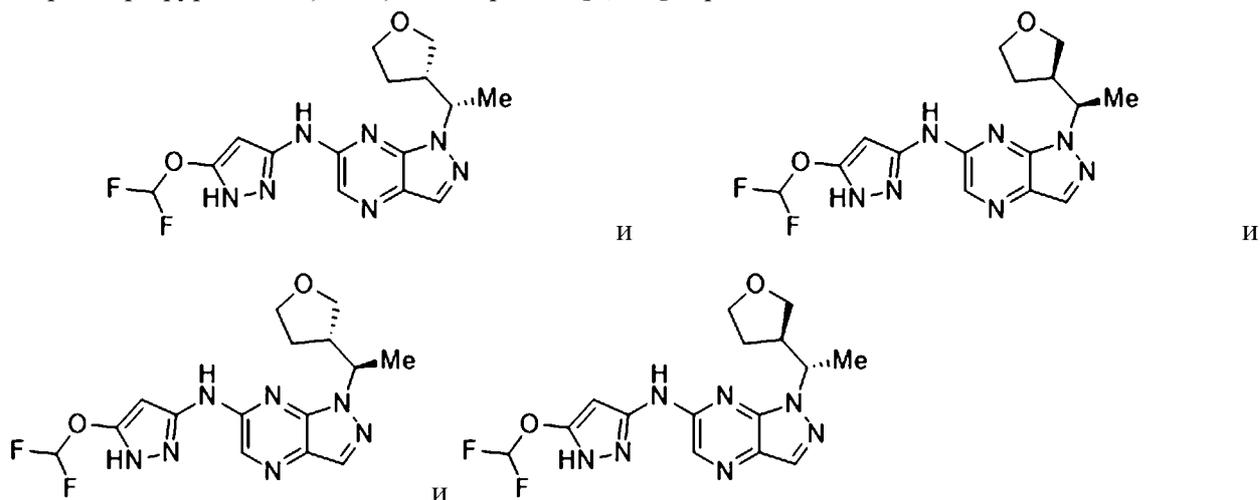


[407] Смесь (S)-6-хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 31, 73 мг, 0,263 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (43 мг, 0,289 ммоль), $^tBuBrettPhos Pd G3$ (11 мг, 13 ммоль) и KOAc (77 мг, 0,789 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО, фильтровали и очищали обращенно-фазной Isco (0-80% MeCN/H₂O (+ 0,1% ТФУК). Соответствующие фракции обрабатывали NaHCO₃ и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (4x). Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (26 мг, 30%). ЖХМС $m/z=391 [M+H]^+$; 1H

ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,24 (с, 1Н), 10,82 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,91 (ддд, 1Н), 7,47-7,12 (м, 2Н), 6,65 (q, 1Н), 5,95 (д, 1Н), 1,89 (д, 3Н).

[408] Примеры 9, 10, 11 и 12

[409] N-(5-(Дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[410] Часть 1. Смесь 6-хлор-1-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 88, 240 мг, 0,94 ммоль), 5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-амина (212 мг, 1,42 ммоль), BrettPhos Pd G4 (40 мг, 0,42 ммоль) и KOAc (280 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/PE), а затем преп. ВЭЖХ-1 с получением

[411] Пик промежуточного соединения 1 (100 мг, 29%) и пик промежуточного соединения 2 (130 мг, 37%) в виде желтых твердых веществ.

[412] Часть 2. Пик промежуточного соединения 1 из части 1 очищали с помощью преп. СЖХ (Daicel OD; 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂) с получением:

[413] Пик 1, пример 9, N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (30,5 мг); ЖХМС m/z=366 [M+H]⁺; 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (ушир. с, 1Н), 10,93 (ушир. с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,31 (т, 1Н), 5,95 (с, 1Н), 5,15-5,05 (м, 1Н), 3,89-3,85 (м, 1Н), 3,67-3,51 (м, 3Н), 2,83-2,77 (м, 1Н), 2,83-

2,77 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 5H).

[414] Пик 2, пример 10, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (29,6 мг); ЖХМС $m/z=366$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (ушир. с., 1H), 10,93 (ушир. с., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,15-5,05 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,67-3,51 (м, 3H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,83-2,77 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 5H).

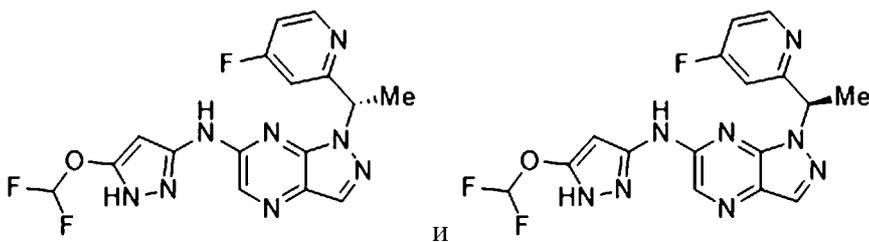
[415] Часть 3. Пик промежуточного соединения 2 из части 1 очищали с помощью преп. СЖХ (Daicel OZ; 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂) с получением:

[416] Пик 3, пример 11, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (45,4 мг); ЖХМС $m/z=366$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-11,90 (ушир. с., 1H), 11,05-10,65 (ушир. с., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,50 (д, 3H).

[417] Пик 4, пример 12, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (48,1 мг); ЖХМС $m/z=366$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-11,90 (ушир., 1H), 11,05-10,65 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,50 (д, 3H).

[418] Примеры 13 и 14

[419] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



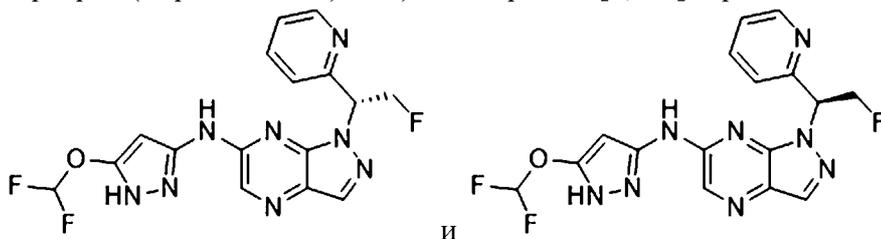
[420] Смесь 6-хлор-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 147, 120 мг, 0,43 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (96 мг, 0,64 ммоль), BrettPhos Pd G4 (20 мг, 0,021 ммоль) и KOAc (127 мг, 1,30 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 50% EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина в виде желтого твердого вещества (60 мг, 35%). Рацемат разделяли хиральной преп. СЖХ (Daicel OX 20×250 мм, 10 мм; 35% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂) с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ.

[421] Пик 1, пример 13, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (8,8 мг, 5%). ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,80-11,40 (ушир. с., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,62-6,59 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 1,89 (д, 3H).

[422] Пик 2, пример 14, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (8,3 мг, 5%). ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,24 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,62-6,59 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 1,89 (д, 3H).

[423] Примеры 15 и 16

[424] (R)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[425] Смесь 6-хлор-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 84, 400 мг, 1,44 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (256 мг, 1,72 ммоль), KOAc (422 мг, 4,31 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (80 мг) в диоксане (5 мл) нагревали

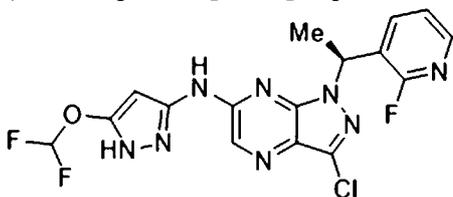
до 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 3:1 EtOAc/PE) с получением N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (100 мг, 18%), который отделяли хиральной СЖХ (Daicel AD-H, 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH в CO₂) с получением:

[426] Пик 1, пример 15, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин в виде белого твердого вещества (20,2 мг, 3%): ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,36 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,50-5,34 (м, 2H).

[427] Пик 2, пример 16, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин в виде белого твердого вещества (13,2 мг, 2%): ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,36 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,73 (тд., 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 5,85-5,83 (м, 1H), 5,48-5,30 (м, 2H).

[428] Пример 17

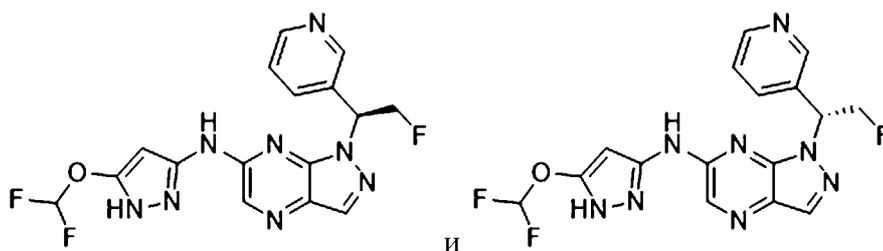
[429] (S)-3-Хлор-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[430] Смесь (S)-3,6-дихлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 63, 89 мг, 0,285 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (47 мг, 0,314 ммоль), ^tBuBrettPhos Pd G3 (12 мг, 14 ммоль) и KOAc (84 мг, 0,855 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в DCM, фильтровали и очищали с помощью Isco (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (46,4 мг, 38%). ЖХМС m/z=425 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,04-7,93 (м, 1H), 7,50-7,11 (м, 2H), 6,67 (q, 1H), 5,99 (д, 1H), 1,87 (д, 3H).

[431] Примеры 18 и 19

[432] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



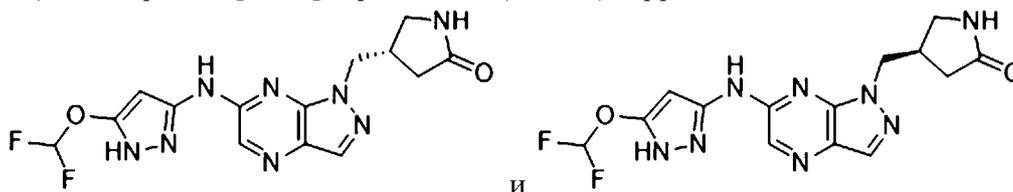
[433] Смесь 6-хлор-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 85, 180 мг, 0,65 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (115 мг, 0,78 ммоль), KOAc (190 мг, 1,94 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (40 мг) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 3:1 EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (~100 мг). Его отделяли хиральной преп. СЖХ (Daicel AD, 20×250 мм, 10 мм; 35% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений.

[434] Пик 1, пример 18, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (25,9 мг, 10%): ЖХМС $m/z=391$ [M+H]⁺; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ : 12,34 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,90-5,87 (м, 1H), 5,39-5,05 (м, 2H).

[435] Пик 2, пример 19, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (30,7 мг, 12%): ЖХМС $m/z=391$ [M+H]⁺; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ : 12,50-11,90 (ушир., 1H), 11,30-10,85 (ушир., 1H), 8,72-8,70 (м, 1H), 8,53-8,51 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,41-5,05 (м, 2H).

[436] Примеры 20 и 21

[437] (S)-4-((6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он и (R)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



[438] Смесь 4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-она (получение 64, 152 мг, 0,60 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (99 мг, 0,66 ммоль), KOAc (178 мг, 1,81 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (26 мг) в диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли 5% MeOH/DCM и промывали

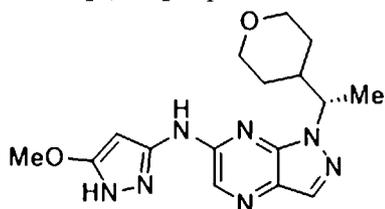
водой. Объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4), выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали хроматографией Isco (SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM) с получением 4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-она (89 мг, 40%). Рацемат разделяли хиральной преп. СЖХ (Daicel AD, 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (0,2% MeOH/NH_3) в CO_2 с получением указанных в заголовке соединений.

[439] Пик 1, пример 20, (S)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он или (R)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он (желтое твердое вещество, 30,5 мг, 68%); ЖХМС $m/z=365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,64-11,74 (ушир. с, 1H), 11,74-10,38 (ушир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,53 (дд, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H).

[440] Пик 2, пример 21, (R)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он или (S)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пирролидин-2-он (желтое твердое вещество, 33,2 мг, 74%); ЖХМС $m/z=365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,35 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,53 (дд, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 1H).

[441] Пример 22

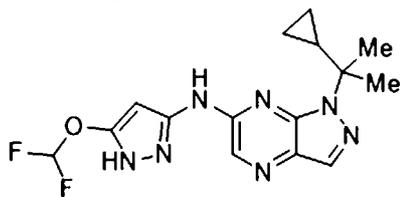
[442] (S)-N-(5-Метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[443] Смесь (S)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 90, 350 мг, 1,31 ммоль), 5-метокси-1H-пиразол-3-амин гидрохлорида (294 мг, 1,97 ммоль), BrettPhos Pd G4 (20 мг, 0,21 ммоль) и KOAc (643 мг, 6,56 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N_2 . Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 50% EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (116 мг, 25%). ЖХМС $m/z=344$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,10-11,60 (м, 1H), 10,59 (ушир. с., 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,62 (ушир. с., 1H), 4,93 (с, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,40-1,25 (м, 1H), 1,25-1,11 (м, 1H), 0,93-0,85 (м, 1H).

[444] Пример 23

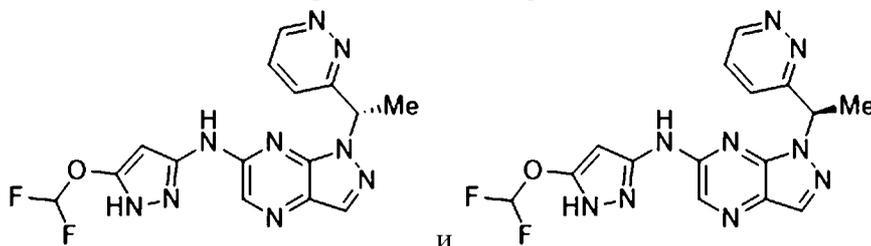
[445] 1-(2-Циклопропилпропан-2-ил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[446] Смесь 6-хлор-1-(2-циклопропилпропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 79, 100 мг, 0,422 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (62,9 мг, 0,422 ммоль), BrettPhos Pd G4 (64,6 мг, 0,042 ммоль) и KOAc (123 мг, 1,26 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали с помощью N₂ (x3) и нагревали при 90°C в течение 3 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (50% EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (25,2 мг, 17%). ЖХМС $m/z=349$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,30-11,48 (ушир., 1H), 11,06-10,26 (ушир., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,22 (т, 1H), 6,22 (с, 1H), 1,68 (с, 6H), 1,65-1,62 (м, 1H), 0,36-0,33 (м, 4 H).

[447] Примеры 24 и 25

[448] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[449] Смесь 6-хлор-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 86, 1,1 г, 4,23 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (693 мг, 4,65 ммоль), BrettPhos Pd G4 (195 мг, 0,21 ммоль) и KOAc (1,24 г, 12,7 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали с помощью N₂ (x3), а затем нагревали при 100°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 4:1 EtOAc/PE), а затем преп. ВЭЖХ-1 с получением N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (600 мг, 38%). Рацемат (600 мг) разделяли хиральной СЖХ (Daicel AD, 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ.

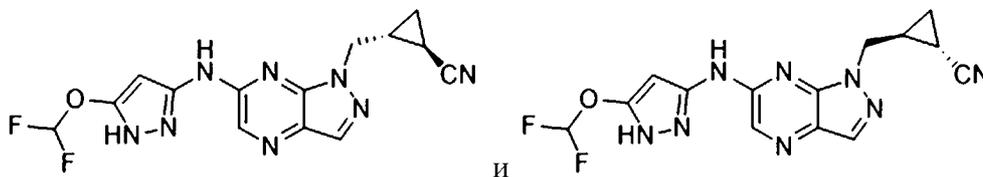
[450] Пик 1, пример 24, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (297 мг): ЖХМС $m/z=374$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,29 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 9,15

(т, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,83 (q, 1H), 5,87 (с, 1H), 2,02 (д, 3H).

[451] Пик 2, пример 25, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (269 мг, 89%): ЖХМС $m/z=374$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,28 (ушир. с., 1H), 10,87 (ушир. с., 1H), 9,14 (дд, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 2,00 (д, 3H).

[452] Примеры 26 и 27

[453] (1R,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил и (1S,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил



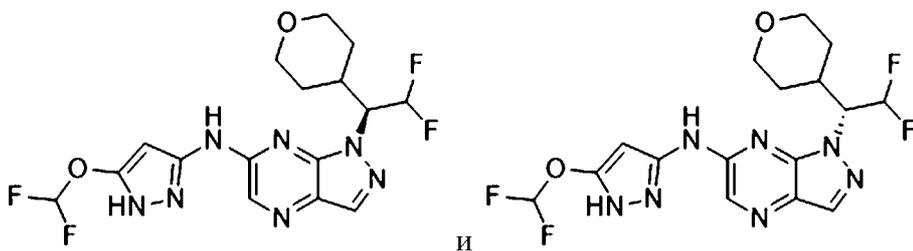
[454] Смесь транс-рац-2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрила (получение 94, 370 мг, 1,58 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (235 мг, 1,58 ммоль), BrettPhos Pd G4 (145 мг, 0,158 ммоль) и KOAc (465 мг, 4,74 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C на протяжении ночи под N_2 . Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 50% EtOAc/PE) и преп. ВЭЖХ-1 с получением рацемической смеси указанных в заголовке соединений (200 мг, 36%). Рацемическую смесь разделяли хиральной СЖХ (Daicel OD, 20×250 мм, 10 мм; 30% IPA (+0,2% MeOH/ NH_3)) в CO_2 с получением указанных в заголовке соединений в виде желтых твердых веществ.

[455] Пик 1, пример 26, (1R,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил или (1S,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил (83,6 мг): ЖХМС $m/z=347$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,24 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,51 (д, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,30 (м, 1H), 1,19 (м, 1H).

[456] Пик 2, пример 27, (1S,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил или (1R,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил (90,6 мг): ЖХМС $m/z=347$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,25 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,51 (д, 2H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,33-1,28 (м, 1H), 1,21-1,15 (м, 1H).

[457] Примеры 28 и 29

[458] (S)-1-(2,2-Дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



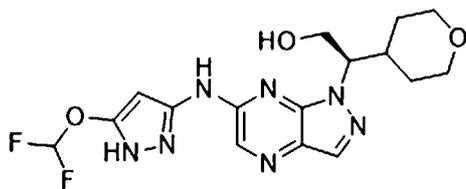
[459] Смесь 6-хлор-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 93, 230 мг, 0,76 ммоль), 5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-амина (113 мг, 0,76 ммоль), BrettPhos Pd G4 (165 мг, 0,1 ммоль) и КОАс (223 мг, 2,28 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали с помощью N₂ (x3), а затем нагревали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, затем преп. ВЭЖХ-3 с получением 1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (150 мг, 48%). Рацемический материал разделяли хиральной СЖХ с получением указанных в заголовке соединений в виде желтых твердых веществ.

[460] Пик 1, пример 28, (S)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (55,4 мг): ЖХМС $m/z=416$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с, 1H), 10,95 (ушир. с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,57 (дт, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,59-5,55 (м, 1H), 3,89-3,73 (м, 2H), 3,32-3,19 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,50-1,21 (м, 3H), 1,01-0,97 (м, 1H).

[461] Пик 2, пример 29, (R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (60,6 мг): ЖХМС $m/z=416$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с., 1H), 10,95(ушир. с., 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,57 (дт, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,59-5,55 (м, 1H), 3,89-3,73 (м, 2H), 3,32-3,19 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,50-1,21 (м, 3H), 1,01-0,97 (м, 1H).

[462] Пример 30

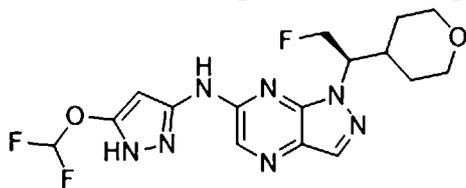
[463] (R)-2-(6-((5-(Дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этан-1-ол



[464] Смесь (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (получение 190, 500 мг, 0,906 ммоль) и 1 М ТВАФ/ТГФ нагревали до появления конденсата в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O. Объединенные органические фракции выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 5:1 EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (250 мг, 70%). ЖХМС m/z=396 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,16 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,81-4,79 (м, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,21-2,18 (м, 1H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,45-1,35 (м, 2H), 0,86-0,83 (м, 1H).

[465] Пример 31

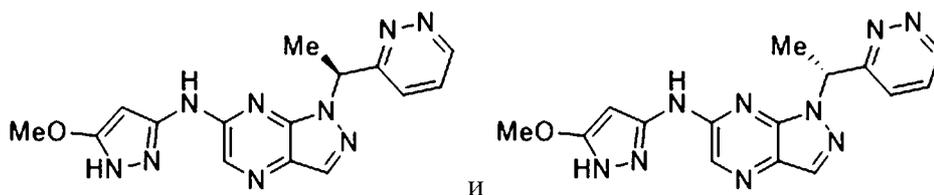
[466] (R)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[467] К смеси (R)-2-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-ола (пример 30, 140 мг, 0,354 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DAST (114 мг, 0,708 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водн. раствором NaHCO₃ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, 7%). ЖХМС m/z=398 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,21 (ушир., с, 1H), 10,84 (ушир. с., 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 5,00-4,97 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,21-2,18 (м, 1H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,45-1,40 (м, 1H), 1,40-1,35 (м, 1H), 0,86-0,83 (м, 1H).

[468] Примеры 32 и 33

[469] (S)-N-(5-Метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[470] Смесь 6-хлор-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 86, 2,0 г, 7,67 ммоль), 5-метокси-1H-пиразол-3-амина (867 мг, 7,67 ммоль), BrettPhos Pd G4 (352 мг, 0,383 ммоль) и KOAc (3,00 г, 60,6 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 50% EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением рацемического N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (800 мг, 30%). Рацемическое соединение (800 мг) разделяли хиральной СЖХ (Daicel AD, 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтых твердых веществ.

[471] Пик 1, пример 32, (S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (266 мг): ЖХМС $m/z=338$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,76 (ушир. с, 1H), 10,57 (ушир. с, 1H), 9,14 (дд, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 6,70-6,52 (м, 1H), 5,70-5,52 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,01 (д, 3H).

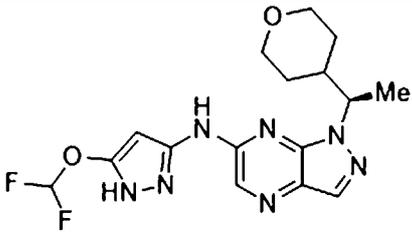
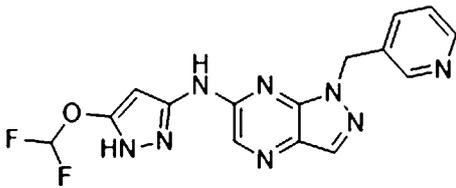
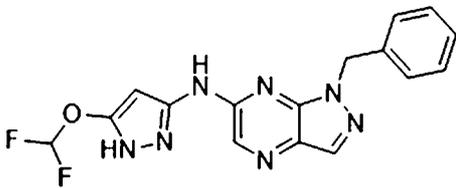
[472] Пик 2, пример 33, (R)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридазин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (346 мг): ЖХМС $m/z=338$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,75 (ушир. с., 1H), 10,58 (ушир. с., 1H), 9,14 (дд, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 6,70-6,52 (м, 1H), 5,70-5,52 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,01 (д, 3H).

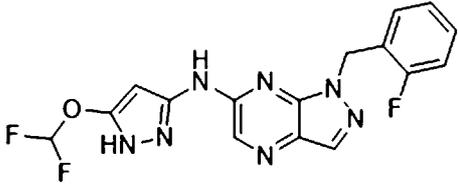
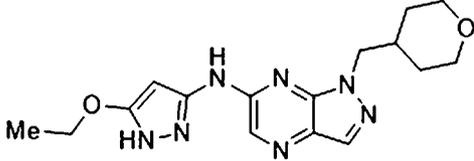
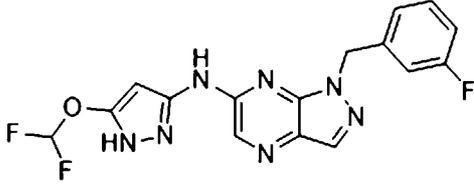
[473] Пример 34-140

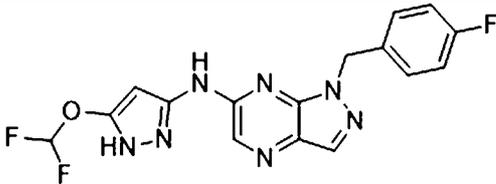
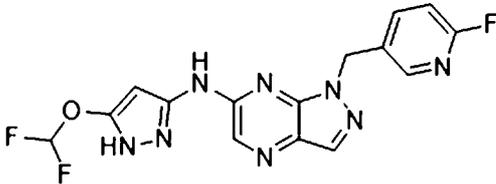
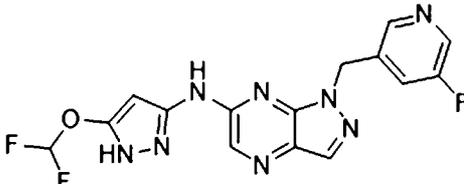
[474] Указанные в заголовке соединения получали из подходящего амина (амина-1, амина-2 или амина-3), подходящего хлорида (RCl) и подходящей каталитической системы Pd с использованием способа, аналогичного описанному для примера 8. Очистка с помощью ISCO или ВЭЖХ, как указано в таблице ниже.

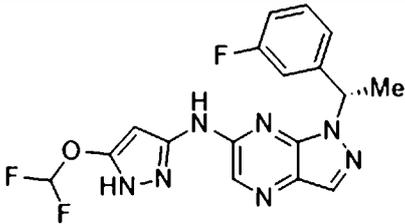
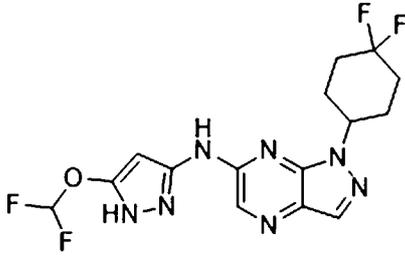
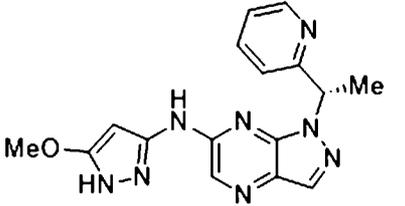
[475] Амин-1: 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин; амин-2: 5-этокси-1H-пиразол-3-амин; амин-3: 5-метокси-1H-пиразол-3-амин

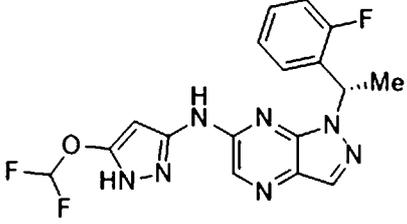
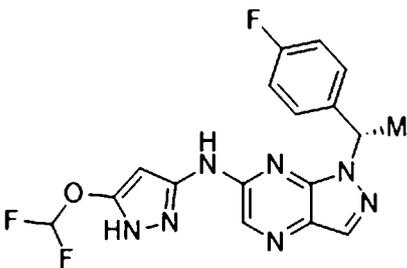
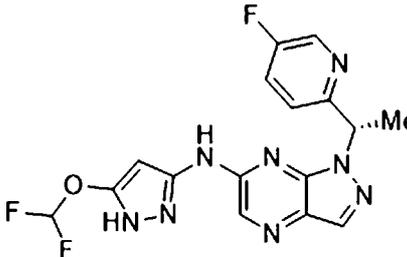
Пример №	Название/структура/амин/RCl/катализатор/данные
34	(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

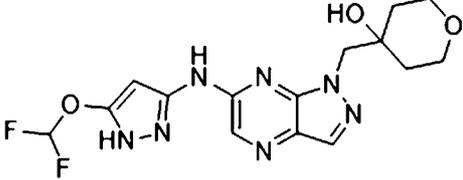
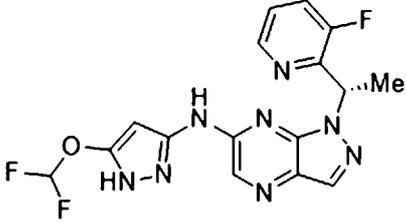
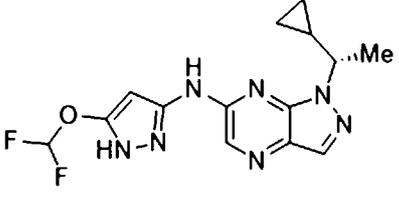
	 <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 37); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (22,1 мг, 26%); ЖХМС m/z=381 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (д, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (д, 1H), 5,02-4,91 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,11 (тд, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,76 (дт, 1H), 1,48 (д, 3H), 1,35 (кд, 1H), 1,18 (кд, 1H), 0,79 (д, 1H) - один пик заслоняется сигналом воды.</p>
35	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 38); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (35,4 мг, 32%); ЖХМС m/z=359 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,30 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,21 (д, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,51-7,14 (м, 2H), 5,82 (с, 2H).</p>
36	 <p>амин-1; RCl: 1-бензил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 39); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (26,7 мг, 30%); ЖХМС m/z=358 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,24 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,57-6,99 (м, 7H), 5,94 (д, 1H), 5,75 (с, 2H).</p>

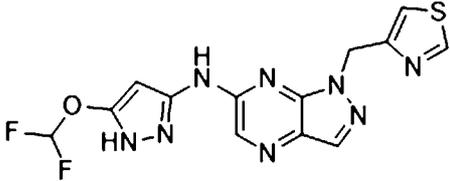
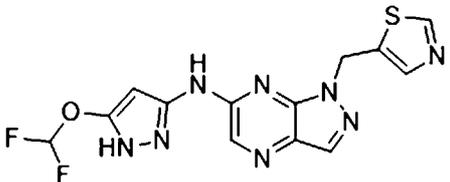
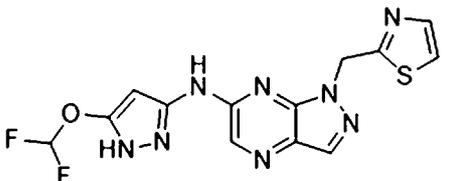
37	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 40); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (34,5 мг, 39%); ЖХМС $m/z=376$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,49-7,07 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 5,80 (с, 2H).</p>
38	<p>N-(5-этоксипиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-2; RCl: 6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 87); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (20,8 мг, 26%); ЖХМС $m/z=344$ $[M+H]^+$</p>
39	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(3-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(3-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 41); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (37,8 мг, 43%); ЖХМС $m/z=376$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,26 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,50-7,13 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 3H), 5,90 (с, 1H), 5,78 (с, 2H).</p>
40	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

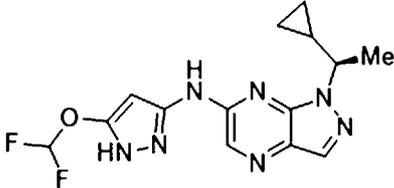
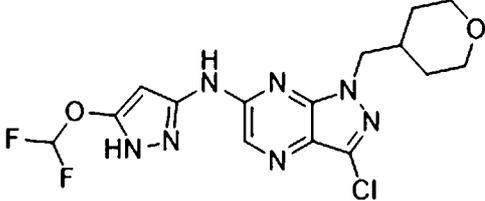
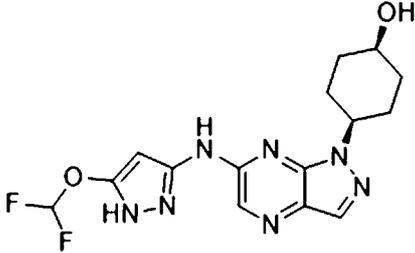
	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(4-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 42); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: бледно-желтое твердое вещество (24,7 мг, 28%); ЖХМС m/z=376 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,26 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,48-7,08 (м, 5H), 5,92 (с, 1H), 5,74 (с, 2H).</p>
41	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 43); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: белое твердое вещество (32 мг, 38%); ЖХМС m/z=377 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,21 (д, 2H), 7,92-7,80 (м, 1H), 7,51-7,08 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,83 (с, 2H).</p>
42	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 44); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: белое твердое вещество (29 мг, 34%); ЖХМС m/z=377 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,30 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,22 (д, 2H), 7,58 (дт, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,94-5,82 (м, 3H).</p>
43	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(3-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

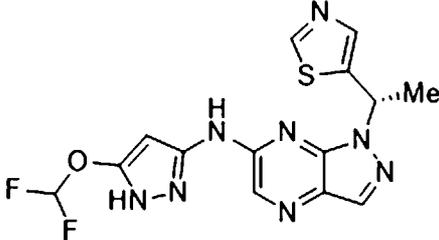
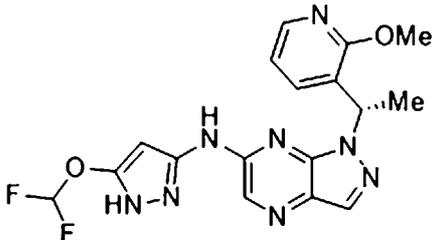
	 <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(3-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 45); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (33 мг, 36%); ЖХМС $m/z=390$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,22 (д, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,48-7,11 (м, 4H), 7,07 (тд, 1H), 6,54 (q, 1H), 5,92 (д, 1H), 1,89 (д, 3H).</p>
44	<p>1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 50); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: желтое твердое вещество (44 мг, 45%); ЖХМС $m/z=386$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,14 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,25-5,12 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 6H), 2,06-1,97 (м, 2H)</p>
45	<p>(S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 82); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: желтое твердое вещество (14 мг, 14%); ЖХМС $m/z=337$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,83 (д, 1H), 10,43 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,71 (т, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,55 (с, 1H),</p>

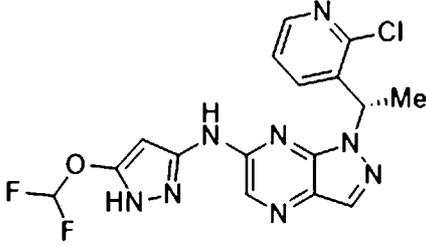
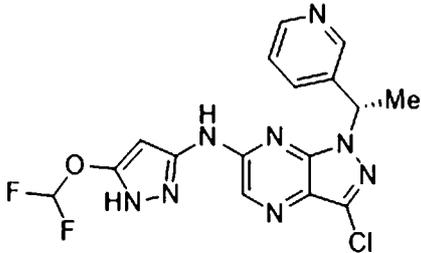
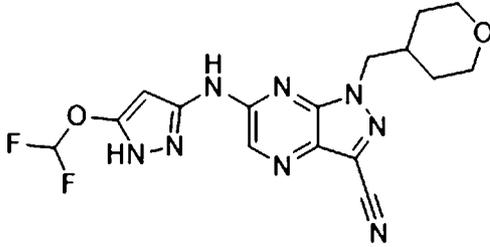
	3,80 (с, 3H), 1,96 (д, 3H).
46	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(2-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(2-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 46); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (37 мг, 32%); ЖХМС $m/z=390$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,17 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 8,21 (д, 2H), 7,48-7,09 (м, 5H), 6,64 (д, 1H), 6,00 (с, 1H), 1,90 (д, 3H).</p>
47	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 47); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (49 мг, 41%); ЖХМС $m/z=390$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,23 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 7,51-7,06 (м, 5H), 6,52 (q, 1H), 5,92 (д, 1H), 1,88 (д, 3H).</p>
48	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 48); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (46 мг, 35%); ЖХМС $m/z=391$ [M+H]⁺; ¹H</p>

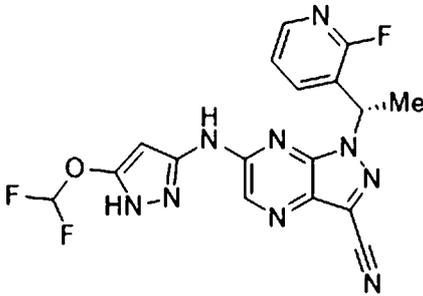
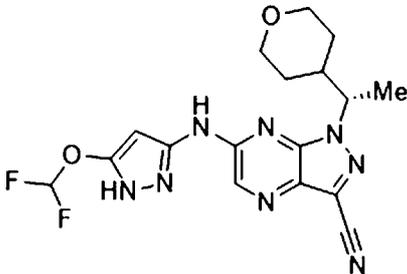
	<p>ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,21 (д, 2H), 7,64 (тд, 1H), 7,47-7,12 (м, 2H), 6,52 (q, 1H), 5,85 (д, 1H), 1,93 (д, 3H).</p>
49	<p>4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол (получение 78); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: белое твердое вещество (16,9 мг, 36%); ЖХМС m/z=382 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,12 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,60 (д, 4H), 1,63 (дт, 2H), 1,41 (д, 2H).</p>
50	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 49); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: желтое твердое вещество (55 мг, 44%); ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,26 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,49-7,15 (м, 2H), 6,63 (q, 1H), 5,88 (с, 1H), 1,95 (д, 3H).</p>
51	<p>(S)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-</p>

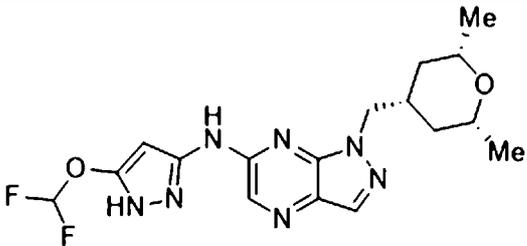
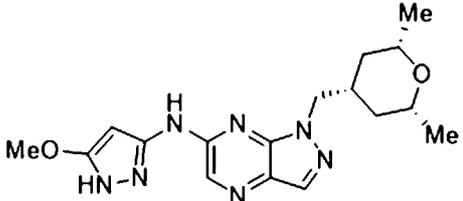
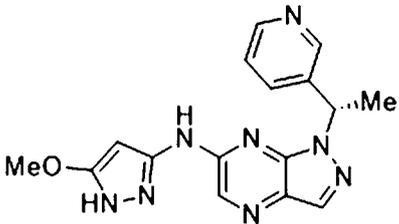
	<p>b]пиразин (получение 33); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (38,1 мг, 37%); ЖХМС $m/z=336$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,89 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,26 (т, 1H), 1,34 (д, 3H), 1,12 (q, 1H), 0,34 (дд, 1H), 0,25-0,14 (м, 1H), 0,05 (q, 2H).</p>
52	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(триазол-4-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тиазол (получение 34); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (59 мг, 43%); ЖХМС $m/z=365$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,38 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,87 (с, 3H).</p>
53	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(триазол-5-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 5-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тиазол (получение 35); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (44,4 мг, 39%); ЖХМС $m/z=365$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,33 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,92 (с, 1H).</p>
54	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(триазол-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тиазол (получение 52); tBuBrettPhos Pd G3</p>

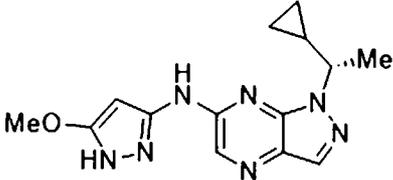
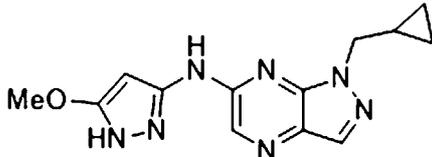
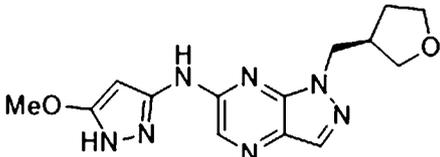
	<p>ISCO: белое твердое вещество (44,7 мг, 34%); ЖХМС $m/z=365$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,34 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,86 (с, 1H).</p>
55	<p>(R)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 32); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (49,5 мг, 47%); ЖХМС $m/z=336$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,14 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,64-4,37 (м, 1H), 1,59 (д, 3H), 1,36 (дк, 1H), 0,59 (гепт, 1H), 0,44 (дд, 1H), 0,30 (q, 2H).</p>
56	<p>3-хлор-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 3,6-дихлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 68); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (49,6 мг, 38%); ЖХМС $m/z=400$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,25 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,81 (д, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,46-1,27 (м, 4H).</p>
57	<p>(1s,4s)-4-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ол</p> 

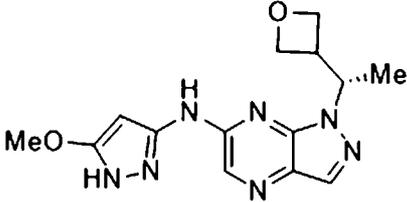
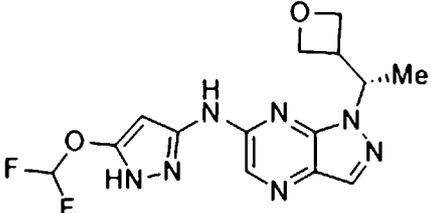
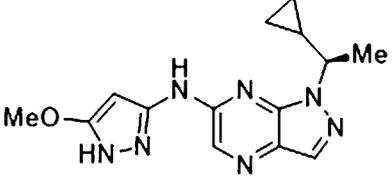
	<p>амин-1; RCl: (1s,4s)-4-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклогексан-1-ол (получение 51); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: белое твердое вещество (61 мг, 44%); ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,14 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,86 (ушир. с, 1H), 4,50 (ушир. с, 1H), 3,92 (с, 1H), 2,38 (д, 2H), 1,83 (д, 2H), 1,66 (д, 4H).</p>
58	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(триазол-5-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-5-(1-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)этил)тиазол (получение 53); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (46,1 мг, 42%); ЖХМС $m/z=379$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,33 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,00 (q, 1H), 5,89 (д, 1H), 1,93 (д, 3H).</p>
59	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(2-метоксипиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(2-метоксипиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 54); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (46 мг, 37%); ЖХМС $m/z=403$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,13 (д, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,49 (q, 1H), 6,07 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,84 (д, 3H).</p>
60	<p>(S)-1-(1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

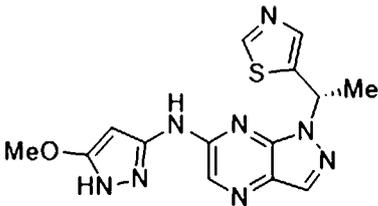
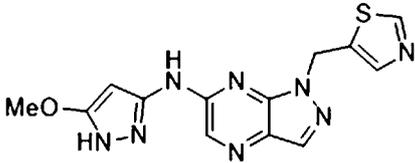
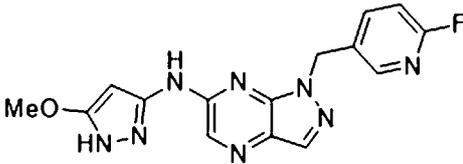
	 <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 55); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (42,3 мг, 36%); ЖХМС m/z=407 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,17 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,48-7,07 (м, 2H), 6,60 (q, 1H), 6,06 (с, 1H), 1,88 (д, 3H).</p>
61	<p>(S)-3-хлор-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-3,6-дихлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 62); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: грязно-белое твердое вещество (42,8 мг, 36%); ЖХМС m/z=407 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,34 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,55-7,15 (м, 2H), 6,65 (q, 1H), 5,94 (с, 1H), 1,89 (д, 3H).</p>
62	<p>6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил (получение 69); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (21,7 мг, 26%); ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 8,38</p>

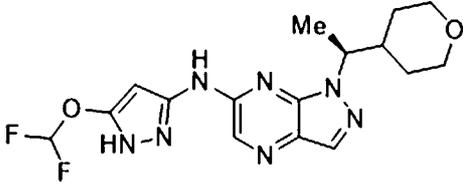
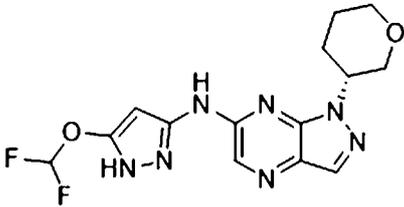
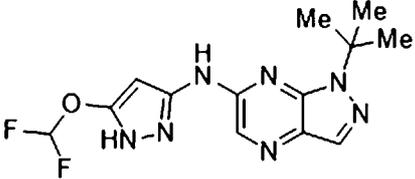
	(с, 1H), 7,32 (t1H), 6,04 (с, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,88-3,75 (м, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,20 (ушир. с, 1H), 1,50-1,28 (м, 4H).
63	<p>(S)-6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(2-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил (получение 70); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: желтое твердое вещество (58,4 мг, 41%); ЖХМС m/z=416 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,36 (с, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,02 (т, 1H), 7,53-7,13 (м, 2H), 6,80 (q, 1H), 6,02 (с, 1H), 1,92 (д, 3H).</p>
64	<p>(S)-6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-карбонитрил (получение 71); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: желтое твердое вещество (32,6 мг, 29%); ЖХМС m/z=405 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,32 (с, 1H), 11,19 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,23-5,10 (м, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,14 (т, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,74 (д, 1H), 1,51 (д, 3H), 1,41-1,30 (м, 1H), 1,25-1,13 (м, 2H), 0,87 (д, 1H).</p>
65	N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2Hпиран-4-ил)метил)-1Hпиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

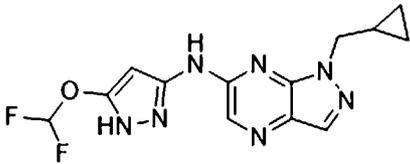
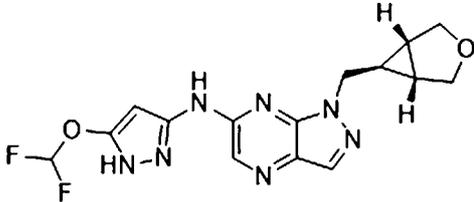
	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 57); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: бледно-желтая пена (43,6 мг, 31%); ЖХМС m/z=394 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,16 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,34 (д,), 3,40-3,31 (м, 2H), 2,31-2,17 (м, 1H), 1,45 (д, 2H), 1,04 (д, 6H), 0,93 (q, 2H).</p>
66	 <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 57); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: бледно-желтое твердое вещество (31,5 мг, 20%); ЖХМС m/z=358 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,79 (д, 1H), 10,42 (д, 1H), 8,37-7,98 (м, 2H), 5,96 (д, 1H), 4,39-4,14 (м, 2H), 3,84 (д, 3H), 3,37 (д, 2H), 2,25 (с, 1H), 1,45 (д, 2H), 1,04 (дд, 6H), 0,94 (д, 2H).</p>
67	 <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 81); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: бледно-желтое твердое вещество (22,2 мг, 21%); ЖХМС m/z=337 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,84 (д, 1H), 10,47 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,34 (дт, 1H), 6,40 (д, 1H),</p>

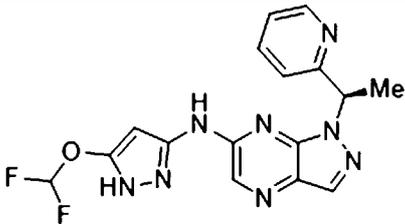
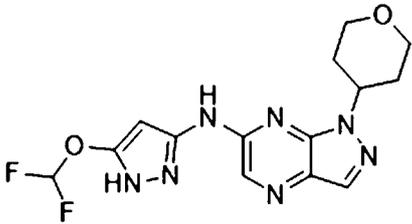
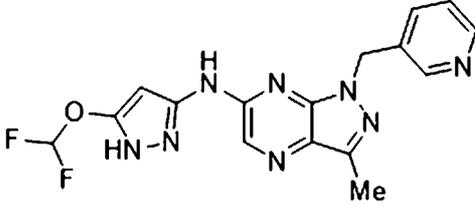
	6,12-5,60 (д, 1H), 3,87 (д, 3H), 2,00-1,85 (м, 3H).
68	<p>(S)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 33); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: коричневое твердое вещество (39,2 мг, 36%); ЖХМС m/z=300 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,76 (д, 1H), 10,37 (д, 1H), 8,38-7,97 (м, 2H), 5,92 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,83 (д, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,37 (с, 1H), 0,60 (с, 1H), 0,38 (д, 3H).</p>
69	<p>1-(циклопропилметил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 108); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: коричневое твердое вещество (27,4 мг, 22%); ЖХМС m/z=286 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,79 (д, 1H), 10,40 (д, 1H), 8,35-8,01 (м, 2H), 5,94 (д, 1H), 4,39-4,16 (м, 2H), 3,84 (д, 3H), 1,27 (д, 1H), 0,54-0,39 (м, 4H).</p>
70	<p>(R)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (R)-6-хлор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 192); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: коричневое твердое вещество (43,8 мг, 31%); ЖХМС m/z=316 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,80 (д, 1H), 10,44 (д, 1H), 8,43-8,00 (м, 2H), 5,97 (д, 1H), 4,62-4,23 (м, 2H), 3,98-3,73 (м, 4H), 3,63 (дд, 3H),</p>

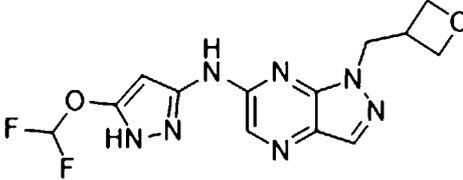
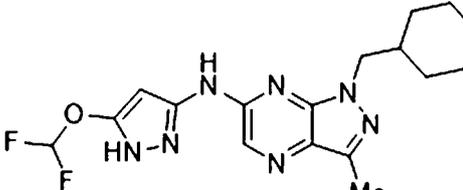
	2,81 (с, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,70 (дт, 1H).
71	<p>(S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(оксетан-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 168); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (52 мг, 21%); ЖХМС $m/z=316$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,71 (ушир. с, 1H), 10,75-10,16 (ушир. с, 1H), 8,18 (ушир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 5,69-5,42 (м, 2H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,60-4,57 (м, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,56-3,50 (м, 1H), 1,41 (д, 3H).</p>
72	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(оксетан-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 168); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (56 мг, 28%); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,82-11,69 (ушир. с, 1H), 11,70-10,22 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,58 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 1,39 (д, 3H).</p>
73	<p>(R)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (R)-6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-</p>

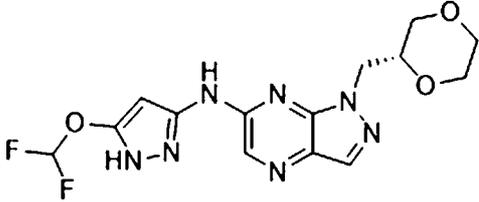
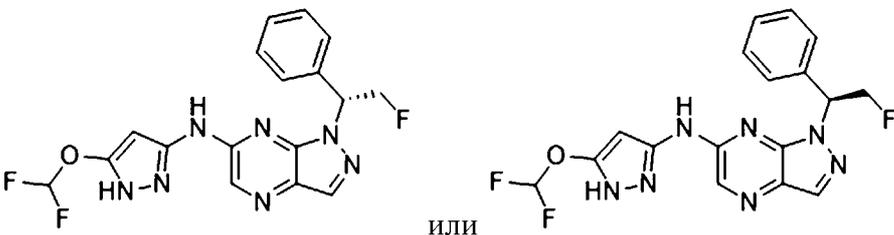
	<p>b]пиразин (получение 32); BrettPhos Pd G4</p> <p>ISCO: бледно-желтая пена (21,4 мг, 17%); ЖХМС $m/z=300$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,76 (д, 1H), 10,37 (д, 1H), 8,36-8,01 (м, 2H), 5,92 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,37 (с, 1H), 0,60 (с, 1H), 0,38 (д, 3H).</p>
74	<p>(S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(триазол-5-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-5-(1-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)этил)тиазол (получение 53); BrettPhos Pd G4</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (38,8 мг, 36%); ЖХМС $m/z=343$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 8,91 (с, 1H), 8,13 (д, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,09 (д, 3H).</p>
75	<p>N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(триазол-5-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 5-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тиазол (получение 35); BrettPhos Pd G4</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (53,1 мг, 38%); ЖХМС $m/z=329$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,89 (д, 1H), 10,54 (д, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 6,41-5,50 (м, 3H), 4,00 (д, 1H), 3,82 (с, 2H).</p>
76	<p>1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3 (в виде соли HCl); RCl: 6-хлор-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 43); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: бледно-желтое твердое вещество (20,1 мг, 33%); ЖХМС $m/z=341$</p>

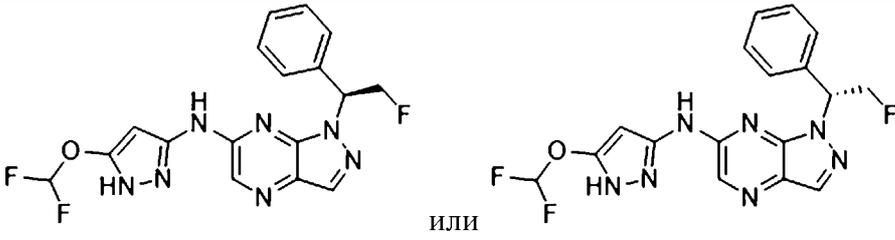
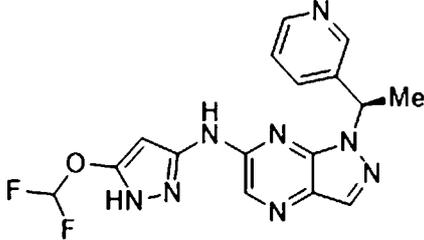
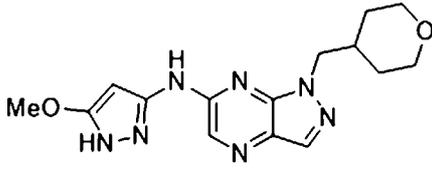
	[M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,87 (д, 1H), 10,51 (д, 1H), 8,37-8,07 (м, 3H), 7,85 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,30-5,54 (м, 3H), 3,85 (д, 3H).
77	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl (S)-6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 90); tBuXphos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (158 мг, 30%). ЖХМС m/z=380 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,20 (ушир. с., 1H), 10,74 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,34-1,16 (м, 2H), 0,80-0,77 (м, 1H).</p>
78	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 106); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (35,5 мг, 30%); ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,05 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 2H).</p>
79	<p>1-(трет-бутил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p> 

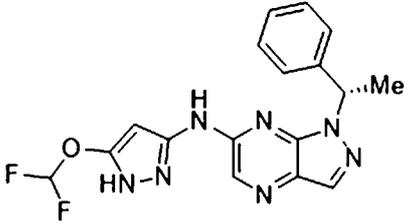
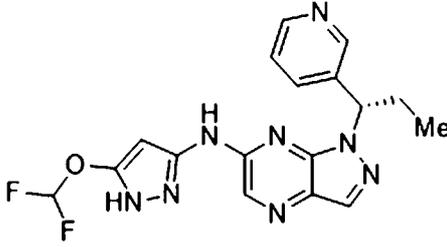
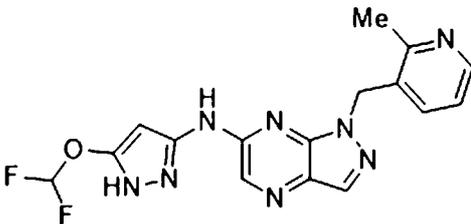
	<p>амин-1; RCl: 1-(трет-бутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 107); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (6,1 мг, 3%); ЖХМС m/z=324 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,19 (с, 1H), 1,73 (с, 9H).</p>
80	<p>1-(циклопропилметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 108); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (11,5 мг, 7%); ЖХМС m/z=322 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,24 (ушир. с, 1H), 10,80 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,35 (д, 2H), 1,30-1,25 (м, 1H), 0,52-0,45 (м, 4H).</p>
81	<p>1-(((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 111); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (43,1 мг, 30%); ЖХМС m/z=364 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,30-12,20 (ушир., 1H), 10,85-10,70 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,96 (ушир. с, 1H), 4,43 (д, 2H), 3,65 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 1H).</p>
82	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

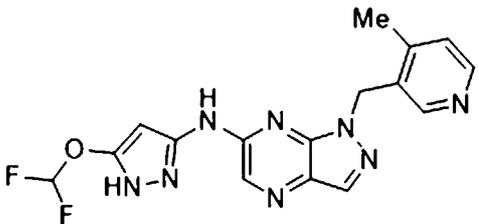
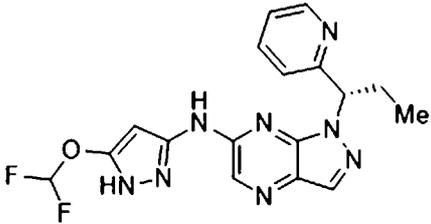
	 <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 113); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (41,9 мг, 16%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,80-10,40 (ушир. с, 1H), 8,55-8,52 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,48-6,42 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 1,96 (д, 3H).</p>
83	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 80); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (77,8 мг, 44%); ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 2,17-2,13 (м, 2H), 1,88-1,86 (м, 2H).</p>
84	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-3-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 178); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (35,4 мг, 25%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,48-8,46 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49-7,13 (м, 2H), 5,88</p>

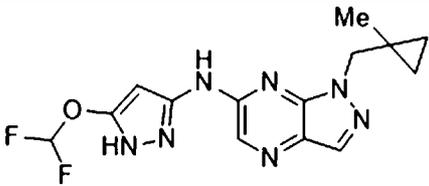
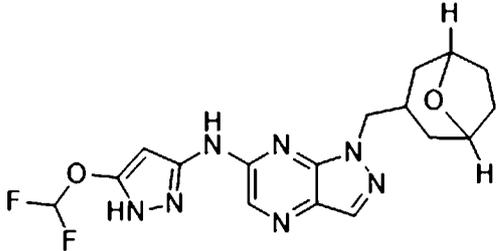
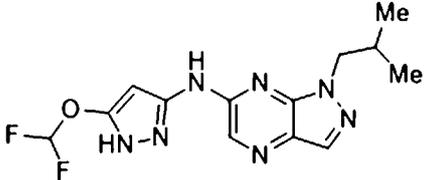
	(с, 1H), 5,73 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).
85	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 114); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (54,5 мг, 33%); ЖХМС m/z=338 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,26 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,79 (д, 2H), 4,65 (дд, 2H), 4,52 (т, 3,47 (гептет, 1H).</p>
86	<p>(S)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 118); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (43,9 мг, 38%); ЖХМС m/z=368 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,90-9,15 (ушир., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,63-4,41 (м, 2H), 4,01-3,99 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H).</p>
87	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-3-метил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 179); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; белое твердое вещество (77 мг, 27%); ЖХМС m/z=380 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,15 (ушир. с, 1H), 10,73 (ушир.</p>

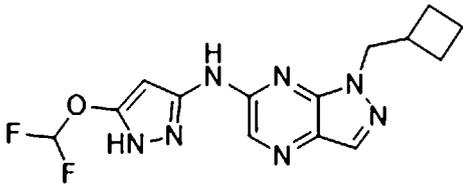
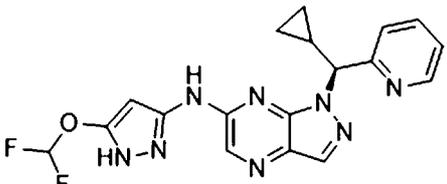
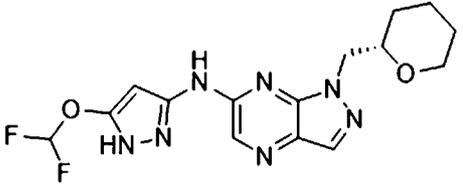
	с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,30 (д, 2H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,15-2,11 (м, 1H), 1,40-1,22 (м, 4H).
88	<p>(R)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 119); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (43,9 мг, 38%); ЖХМС m/z=368 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,45-10,85 (ушир., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,63-4,41 (м, 2H), 4,01-3,99 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H).</p>
89	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин или (S)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 128); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (23,5 мг, 11%); ЖХМС m/z=390 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,32 (ушир. с, 1H), 10,85 (ушир. с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,35 (дт, 9,6 Гц, 1H), 5,13-4,96 (м, 1H).</p>
90	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

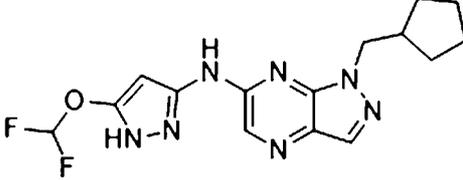
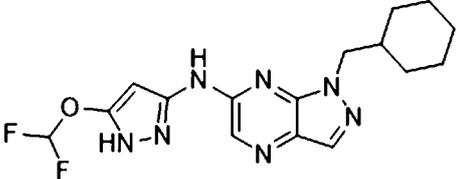
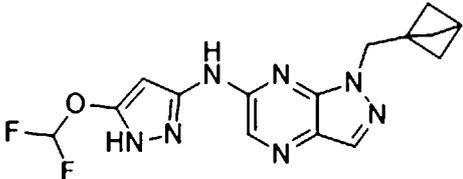
	 <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин или (R)-6-хлор-1-(2-фтор-1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 129); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (24,9 мг, 12%); ЖХМС m/z=390 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,32 (ушир. с., 1H), 10,85 (ушир. с., 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,35 (дт, 1H), 5,13-4,96 (м, 1H).</p>
91	 <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 131); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (1,4 мг, 0,5%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (ушир. с, 1H), 10,87 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,47-8,43 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,63 (ушир. с, 1H), 5,94 (с, 1H), 1,92 (д, 3H).</p>
92	 <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 87); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (128,4 мг, 16%); ЖХМС m/z=330 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,63 (ушир. с, 1H), 10,38 (ушир.</p>

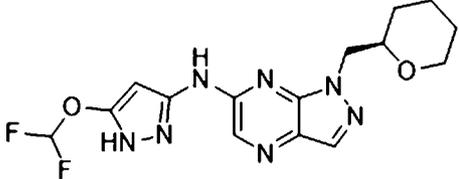
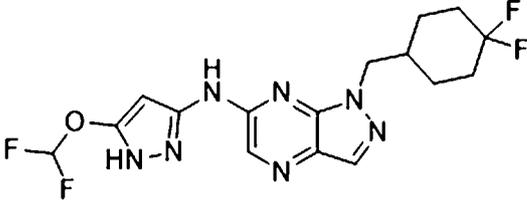
	с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,35-5,55 (м, 1H), 4,50-4,22(м, 2H), 3,82-3,79 (м, 5H), 3,25-3,19 (м, 2H), 2,25-2,08 (м, 1H), 1,41-1,31 (м, 4H).
93	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 133); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; белое твердое вещество (272,5 мг, 38%); ЖХМС m/z=372 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,19(с, 1H), 7,50-7,14 (м, 6H), 6,508-6,48 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 1,89 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
94	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 135); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (19,8 мг, 11%); ЖХМС m/z=387 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-12,20 (ушир., 1H), 10,99-10,89 (ушир., 1H), 8,67 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,35-6,30 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 0,83 (т, 3H).</p>
95	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p> 

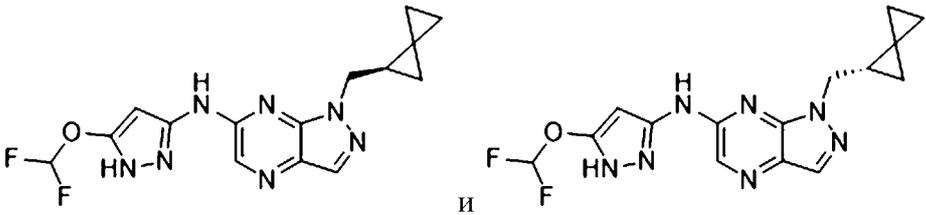
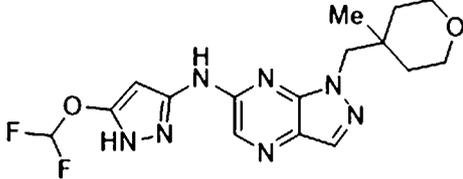
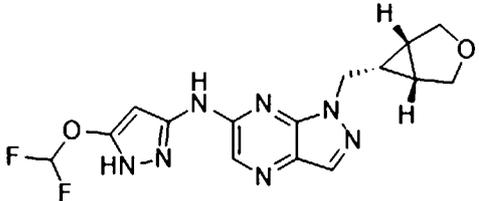
	<p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 139); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; белое твердое вещество (98 мг, 34%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с, 1H), 10,85 (ушир. с, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,21-8,20 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 2,51 (с, 3H).</p>
96	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 140); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (33 мг, 11%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,29 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,36-8,31 (м, 2H), 8,22(с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).</p>
97	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(пиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(1-(пиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 136); tBuXPhos/Pd₂(dba)₃</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (80 мг, 29%); ЖХМС m/z=387 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,39 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,73 (тд, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,20-6,17 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 2,48-2,44 (м, 2H), 0,83 (т, 3H).</p>
98	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((1-метилциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

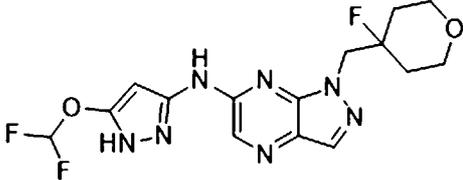
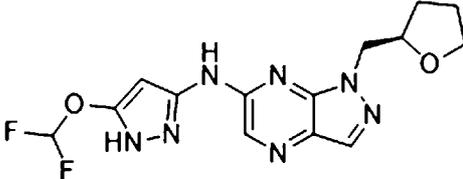
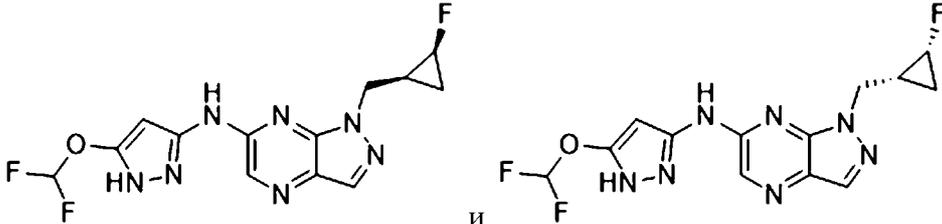
	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((1-метилциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 149); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (10,4 мг, 4%); ЖХМС m/z=336 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,50-11,95 (ушир. с, 1H), 10,95-10,55 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,30 (т, J =73,6 Гц, 1H), 6,02 (ушир. с, 1H), 4,35 (с, 2H), 0,97 (с, 3H), 0,72-0,70 (м, 2H), 0,33-0,30 (м, 2H).</p>
99	<p>1-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 1-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 126); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; желтое твердое вещество (113 мг, 26%); ЖХМС m/z=392 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,13 (ушир. с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20(с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,27-4,25(м, 2H), 4,16-4,13 (м, 2H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,66-1,61 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 5H).</p>
100	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 150); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (131,5 мг, 43%); ЖХМС m/z=324 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,29 (д, 2H), 2,28-2,23 (м, 1H), 0,87 (д, 6H).</p>

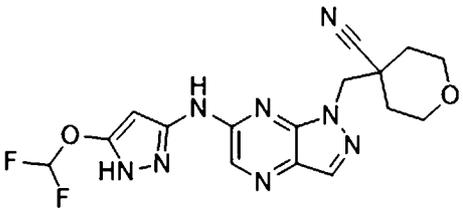
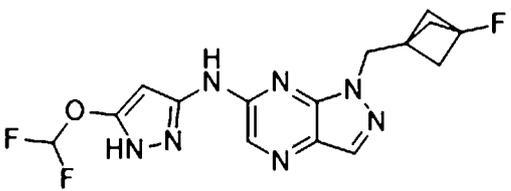
101	<p>1-(циклобутилметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклобутилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 151); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (99,5 мг, 33%); ЖХМС $m/z=336$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,21 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,48-4,50 (д, 2H), 2,88-2,82 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,83-1,80 (м, 4H).</p>
102	<p>(S)-1-(циклопропил(пиридин-2-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-(циклопропил(пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 142); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (5,5 мг, 8%); ЖХМС $m/z=399$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,35 (ушир. с, 1H), 10,84 (ушир. с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,80 (тд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,53-5,49 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H), 0,79-0,72 (м, 1H), 0,67-0,63 (м, 1H), 0,58-0,52 (м, 1H), 0,48-0,42 (м, 1H).</p>
103	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 116); BrettPhos Pd G4</p> <p>SiO₂, 80% EtOAc/PE; белое твердое вещество (66,1 мг, 45%); ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (с, 1H), 10,78 (с,</p>

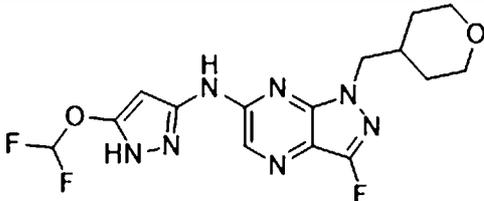
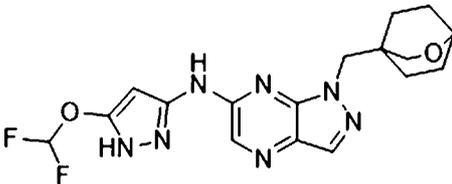
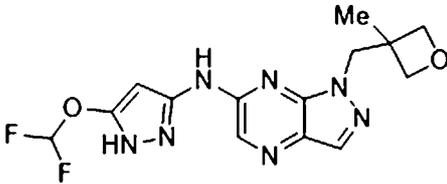
	1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,55-1,52 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,29-1,23 (м, 1H).
104	<p>1-(циклопентилметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклопентилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 152); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (39,2 мг, 27%); ЖХМС m/z=350 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,18 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,37 (д, 2H), 1,61-1,48 (м, 7H), 1,34-1,29 (м, 2H).</p>
105	<p>1-(циклогексилметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклогексилметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 153); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; белое твердое вещество (37,6 мг, 26%); ЖХМС m/z=364 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,26 (ушир. с, 1H), 10,86 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,29 (д, 2H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 5H), 1,20-0,98 (м, 5H).</p>
106	<p>1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 154); BrettPhos Pd G4</p>

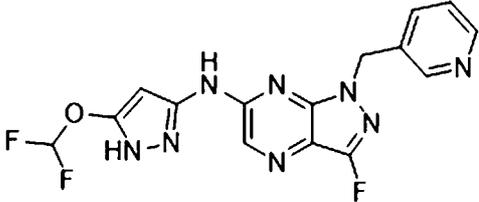
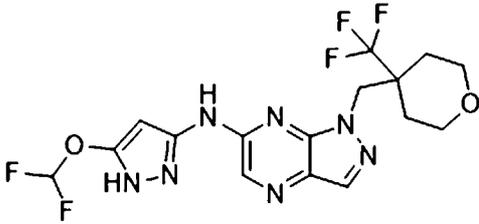
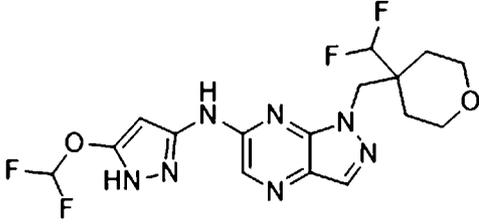
	<p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (33,7 мг, 12%); ЖХМС $m/z=348$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,15 (ушир. с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,64 (с, 6H).</p>
107	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 117); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; белое твердое вещество (45 мг, 16%); ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (ушир. с, 1H), 10,77 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15(с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,57-4,54 (м, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 1,77-1,76 (м, 1H), 1,55-1,52 (м, 1H), 1,40-1,38 (м, 3H), 1,29-1,27 (м, 1H).</p>
108	<p>1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 157); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (59 мг, 35%); ЖХМС $m/z=400$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,19 (ушир. с, 1H), 10,81 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,43 (д, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 2H).</p>
109	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(спиро[2,2]пентан-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(спиро[2,2]пентан-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

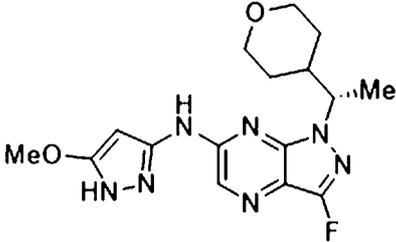
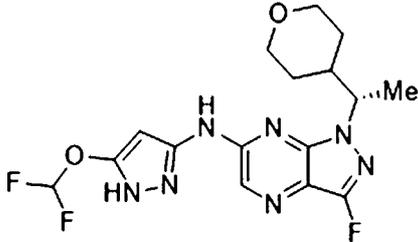
	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(спиро[2,2]пентан-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (получение 156); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (116,4 мг, 16%); ЖХМС m/z=348 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (ушир. с, 1H), 10,74 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 1,68-1,61 (м, 1H), 1,05-0,97 (м, 1H), 0,95-0,85 (м, 2H), 0,80-0,70 (м, 3H).</p>
110	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (получение 120); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (37 мг, 13%); ЖХМС m/z=380 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,45-11,95 (ушир. с, 1H), 10,90-10,60 (ушир. с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,57-1,29 (м, 2H), 0,99 (с, 3H).</p>
111	 <p>амин-1; RCl: 1-(((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (получение 110); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (131 мг, 32%); ЖХМС m/z=364 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,94-5,92 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 3,65 (д, 2H),</p>

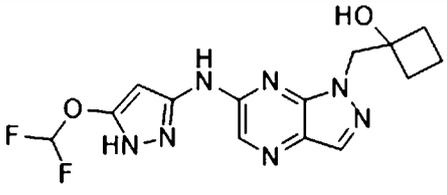
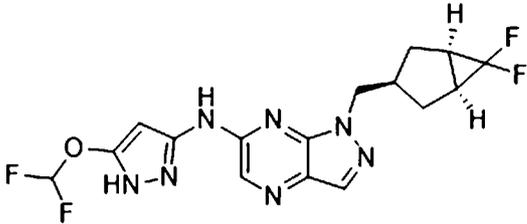
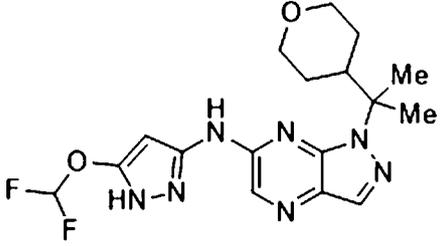
	3,52 (д, 2H), 1,77 (с, 2H), 1,24-1,14 (м, 1H).
112	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 121); tBuXphos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (38 мг, 18%); ЖХМС m/z=384 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,20 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,79 (д, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,64-1,58 (м, 2H).</p>
113	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (R)-6-хлор-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 103); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; желтое твердое вещество (66,9 мг, 22%); ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,47 (ушир. с, 1H), 12,19 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,49-7,15(м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,57-4,29 (м, 3H), 3,78-3,59 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 4H).</p>
114	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1S,2S)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1R,2R)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: рац-Цис-6-хлор-1-((2-фторциклопропил)метил)-1H-</p>

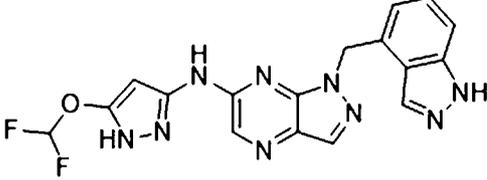
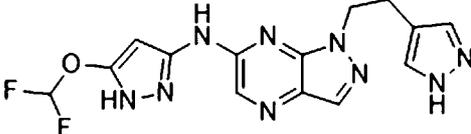
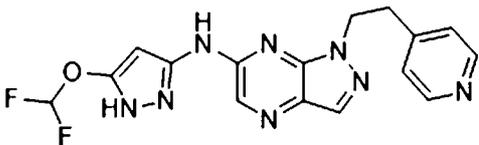
	<p>пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 159); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (70,3 мг, 31%); ЖХМС $m/z=340$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,21 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,94-4,77 (м, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 1,49-1,46 (м, 1H), 0,95-0,85 (м, 2H).</p>
115	<p>4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: 4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (получение 122); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; желтое твердое вещество (68 мг, 24%); ЖХМС $m/z=391$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,25 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,90 (д, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 4H).</p>
116	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 155); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (6,2 мг, 4%); ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,18 (ушир. с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 1,93 (с, 6H).</p>
117	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-3-фтор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

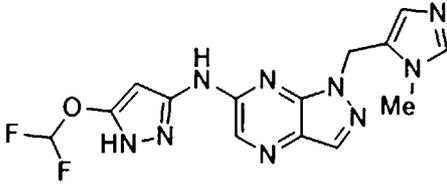
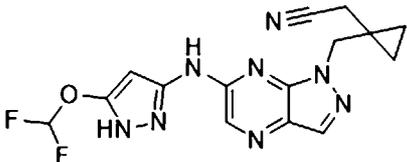
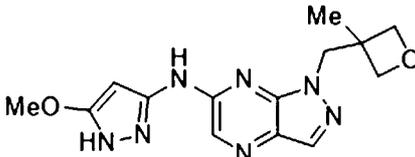
	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-3-фтор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 180); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (39,3 мг, 31%); ЖХМС m/z=384 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,50-12,10 (ушир., 1H), 11,15-10,82 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,83-3,79 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 4H).</p>
118	 <p>амин-1; RCl: 1-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 127); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (100 мг, 47%); ЖХМС m/z=392 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,50-11,90 (ушир., 1H), 11,10-10,60 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 6H).</p>
119	 <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 115); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (91,7 мг, 41%); ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40-12,10 (ушир., 1H), 10,90-10,70 (ушир., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 4,75-4,70 (м, 4H), 4,29-4,25 (м, 2H), 1,13 (с, 3H).</p>
120	<p>N-(5-(difluoromethoxy)-1H-pyrazol-3-yl)-3-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-</p>

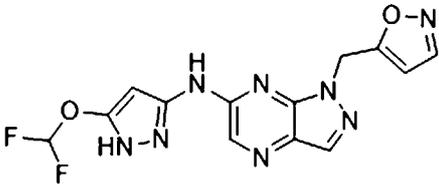
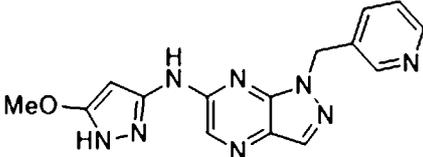
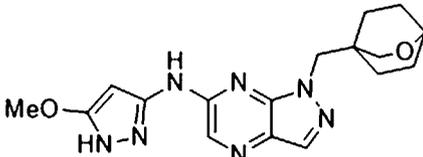
	<p>1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-3-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 182); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (34,2 мг, 40%); ЖХМС m/z=377 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,36 (ушир. с, 1H), 11,11 (ушир. с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,70 (с, 2H).</p>
121	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 123); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (22,5 мг, 27%); ЖХМС m/z=434 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-11,85 (ушир., 1H), 11,03-10,65 (ушир. с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,08-6,00 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,91-3,80 (м, 4H), 1,83-1,80 (м, 4H).</p>
122	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((4-(дифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((4-(дифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 124); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; белое твердое вещество (73 мг, 27%); ЖХМС m/z=416 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-11,95 (ушир. с, 1H), 11,03-</p>

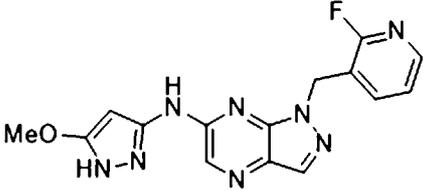
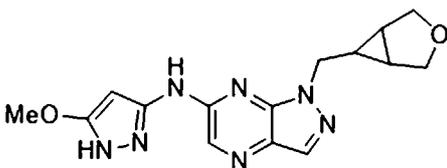
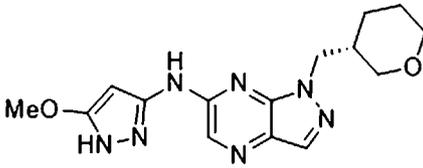
	10,65 (ушир. с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,09 (т, 1H), 6,08-6,00 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,81-3,70 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,47-1,38 (м, 2H).
123	<p>(S)-3-фтор-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-3-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 181); BrettPhos Pd G4 Преп. ВЭЖХ-5; желтое твердое вещество (50,7 мг, 20%); ЖХМС m/z=362 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,90-11,65 (ушир., 1H), 10,80-10,50 (ушир., 1H), 8,18 (с, 1H), 5,80-5,60 (ушир., 1H), 4,75 (ушир. с, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,42 (д, 3H), 1,40-1,25 (м, 1H), 1,25-1,11 (м, 1H), 0,93-0,85 (м, 1H).</p>
124	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-3-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: (S)-6-хлор-3-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 181); BrettPhos Pd G4 Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (107 мг, 38%); ЖХМС m/z=398 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35-12,10 (ушир., 1H), 11,05-10,75 (ушир., 1H), 8,14 (с, 1H), 7,24 (т, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,35-3,20 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,35 (д, 3H), 1,40-1,20 (м, 1H), 1,15-1,07 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 1H).</p>
125	1-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-ол

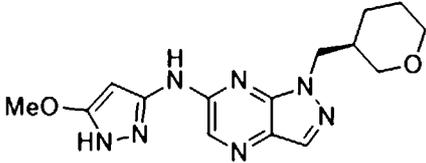
	 <p>амин-1; RCl: 1-((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин-1-ил)метил)циклобутан-1-ол (получение 163); BrettPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; белое твердое вещество (73 мг, 27%); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,21 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,29-2,22 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,65-1,63 (м, 1H), 1,47-1,45 (м, 1H).</p>
126	<p>1-(((1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин (получение 162); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. СЖХ (Daicel OJ, 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂); в виде белого твердого вещества (9,4 мг); ЖХМС $m/z=398$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 11,80-11,30 (ушир., 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,26 (т, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,31 (д, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 4H), 1,60-1,55 (м, 2H), 1,30-1,20 (м, 1H).</p>
127	<p>N-(5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропан-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропан-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин (получение 186); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (34,9 мг, 35%); ЖХМС $m/z=394$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,05 (ушир. с, 1H), 10,53 (ушир.</p>

	с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 2H), 2,66-2,58 (м, 1H), 1,72 (с, 6H), 1,37-1,27 (м, 2H), 1,13-1,08 (м, 2H).
128	<p>1-((1H-индазол-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 1-((1H-индазол-4-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 169); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; желтое твердое вещество (50,1 мг, 24%); ЖХМС m/z=398 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,13 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,94 (с, 1H).</p>
129	<p>1-(2-(1H-пиразол-4-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(2-(1H-пиразол-4-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 170); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; белое твердое вещество (113 мг, 26%); ЖХМС m/z=362 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,47 (ушир. с, 1H), 12,19 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,49-7,15(м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,31 (с, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,63 (т, 2H), 3,04 (т, 2H).</p>
130	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-(пиридин-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(2-(пиридин-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 171); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (60 мг, 72%); ЖХМС m/z=373 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,18 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 8,31</p>

	(д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,18-7,16 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 4,79 (т, 2H), 3,20 (т, 2H).
131	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 172); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (6 мг, 2%); ЖХМС m/z=362 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35 (ушир. с, 1H), 10,92 (ушир. с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70-7,50 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,10-6,85 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,58 (с, 3H).</p>
132	<p>2-(1-(((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропил)ацетонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: 2-(1-(((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропил)ацетонитрил (получение 174); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (52,6 мг, 51%); ЖХМС m/z=361 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,80-10,25 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,58 (с, 2H), 0,90 (т, 2H), 0,60 (т, 2H).</p>
133	<p>N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 115); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (213,7 мг, 34%); ЖХМС m/z=316 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,90-11,20 (ушир., 1H), 10,45-</p>

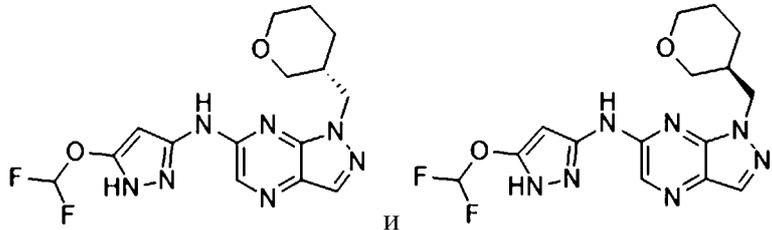
	9,90 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,80 (ушир. с, 1H), 4,71 (д, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,27 (д, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,17 (с, 3H).
134	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(изоксазол-5-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 5-(((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)изоксазол (получение 173); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; желтое твердое вещество (18,7 мг, 10%); ЖХМС m/z=349 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 7,31 (т, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,93 (с, 1H).</p>
135	<p>N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 38); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (36,1 мг, 18%); ЖХМС m/z=323 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,80 (ушир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 5,78-5,74 (м, 3H), 3,82 (с, 3H).</p>
136	<p>1-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 1-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 127); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (89,6 мг, 29%); ЖХМС m/z=356 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,90 (ушир. с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,63-3,61 (м, 1H), 1,80-</p>

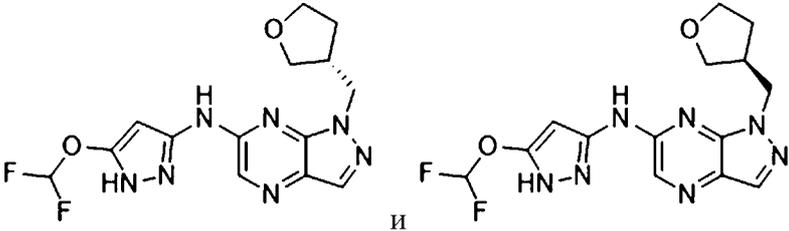
	1,77 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 7H).
137	<p>1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3.HCl; RCl: 6-хлор-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 36); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (56 мг, 29%); ЖХМС m/z=341 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,74 (ушир. с, 1H), 10,70 (ушир. с, 1H), 8,20-8,17 (м, 3H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 5,77-5,60 (м, 3H), 3,81 (с, 3H).</p>
138	<p>1-((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 1-((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 109); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; желтое твердое вещество (55 мг, 30%); ЖХМС m/z=328 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,05-11,55 (ушир., 1H), 10,75-10,40 (ушир., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 5,73-5,51 (м, 1H), 4,50-4,20 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,66-3,50 (м, 4H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,23-1,13 (м, 1H).</p>
139	<p>(S)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (S)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 97); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (163 мг, 28%); ЖХМС m/z=330 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,85-11,55 (ушир., 1H), 10,40-10,13 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,80-5,65 (м, 1H), 4,50-4,23 (м,</p>

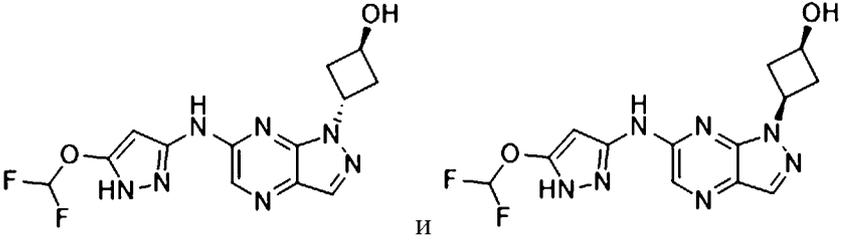
	2H), 3,82 (т, 3H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 1H), 1,40-1,21 (м, 1H).
140	<p>(R)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: (R)-6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 98); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; белое твердое вещество (87 мг, 25процентов); ЖХМС m/z=330 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,85-11,55 (ушир., 1H), 10,40-10,13 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,80-5,65 (м, 1H), 4,50-4,23 (м, 2H), 3,82 (т, 3H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 1H), 1,40-1,21 (м, 1H).</p>

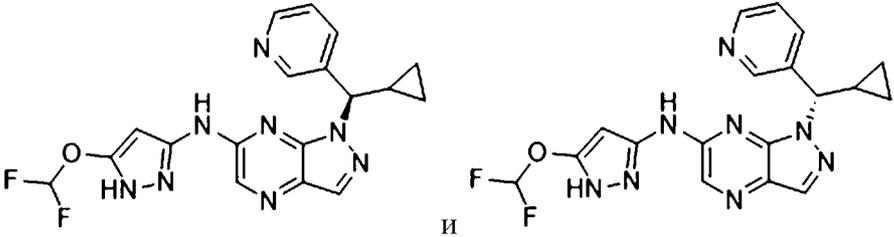
[476] Пример 141-197

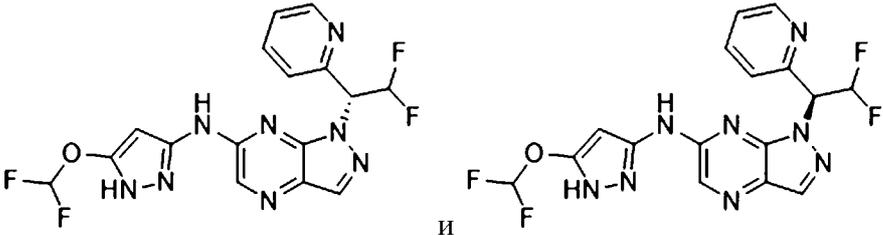
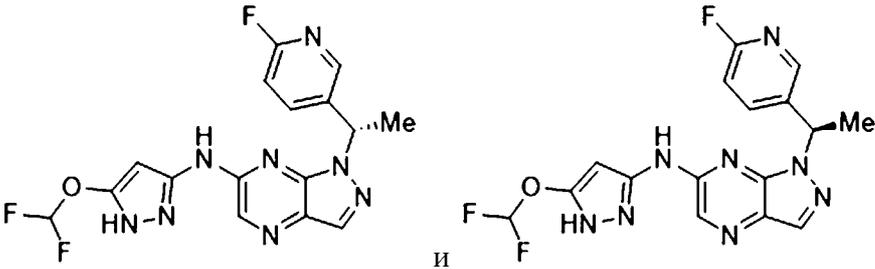
[477] Указанные в заголовке соединения получали с использованием способа, аналогичного описанному для примеров 32 и 33, с использованием подходящего амина (RNH₂) и хлорида (RCl) и подходящей каталитической системы, как отмечено в таблице ниже.

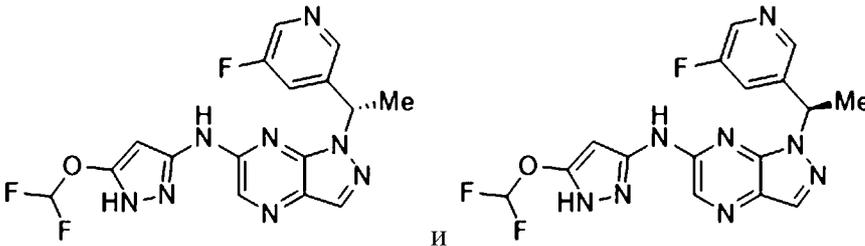
Пример №	Название/структура/реагенты/кат./ВЭЖХ/СЖХ/данные
141 и 142	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 96); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OZ, 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 141, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>

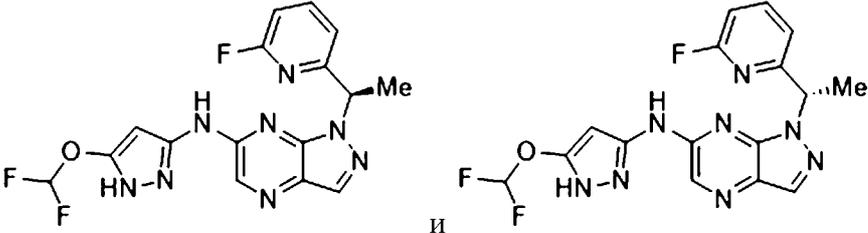
	<p>или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,22 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 142, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=366$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,22 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 1H).</p>
143 и 144	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 99); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel IC, 20×250 мм, 10 мм; 45% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 143, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,21 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,52-4,44 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,69-3,32 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H).</p>

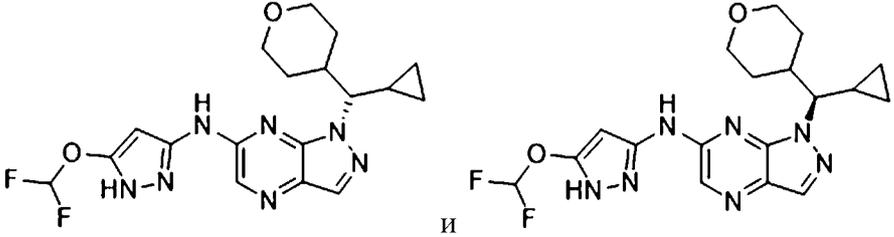
	<p>Пик 2, пример 144, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,21 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,52-4,44 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,69-3,32 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H).</p>
145 и 146	<p>(1r,3r)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол и (1s,3s)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол (получение 138); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; СЖХ: Daicel Chiralpak OD, 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% DEA) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 145, (1r,3r)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол или (1s,3s)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=338$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (ушир. с, 1H), 10,80 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 5,38 (д, 1H), 5,13 (ушир. с, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 2H).</p> <p>Пик 2, пример 146, (1s,3s)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол или (1r,3r)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутан-1-ол, желтое твердое вещество; ЖХМС $m/z=338$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,36 (ушир. с., 1H), 10,85 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,69</p>

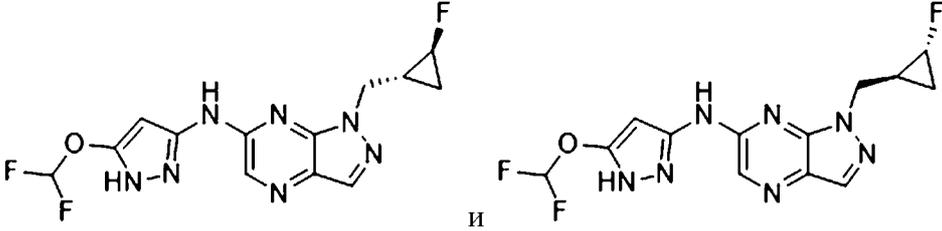
	(с, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,58 (с, 1H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,46-2,40 (м, 2H).
147 и 148	<p>(R)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 141); tBuXPhos Pd G3 Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel IC, 20×250 мм, 10 мм; 45% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ Пик 1, пример 147, (R)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=399 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,25-12,10 (ушир., 1H), 10,99-10,89 (ушир., 1H), 8,68 (д, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,75-5,70 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H), 0,79-0,72 (м, 1H), 0,67-0,63 (м, 1H), 0,58-0,52 (м, 1H), 0,48-0,42 (м, 1H). Пик 2, пример 148, (S)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, желтое твердое вещество; ЖХМС m/z=399 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,25-12,10 (ушир., 1H), 10,99-10,89 (ушир., 1H), 8,68 (д, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,75-5,70 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H), 0,79-0,72 (м, 1H), 0,67-0,63 (м, 1H), 0,58-0,52 (м, 1H), 0,48-0,42 (м, 1H).</p>
149 и 150	(R)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-

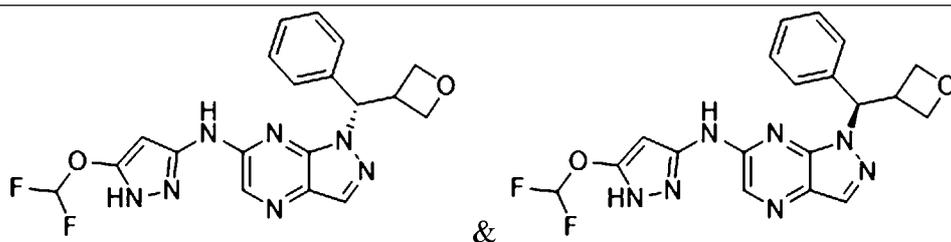
	<p>пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 56); tBuXPhos Pd G3 обращенно-фазная Isco (0-80% MeCN/вода+0,1% ТФУК). нейтрализовали с помощью NaHCO₃; СЖХ: Daicel IG, 20×250 мм, 10 мм; 20% IPA (0,1% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 149, (R)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=409 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,73 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,88 (тд, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,46-6,44 (м, 1H), 5,76 (с, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 150, (S)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(2,2-дифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=409 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,61 (д, 1H), 8,05 (с, 1 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,74 (тд., 1H), 7,56 (д, 1H), 7,32 (дд, 1H), 7,07 (дт, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,38-6,32 (м, 1H), 5,64 (с, 1H).</p>
151 и 152	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-</p>

	<p>b]пиразин (получение 143); Pd₂(dba)₃/tBuXPhos</p> <p>Преп. ВЭЖХ-5; СЖХ: Daicel AS, 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 151, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,45-12,10 (ушир., 1H), 10,95-10,61 (ушир., 1H), 8,28 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,70-6,60 (м, 1H), 5,91 (ушир. с, 1H), 1,90 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 152, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, желтое твердое вещество; ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,30 (ушир. с, 1H), 10,85 (ушир. с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,70-6,60 (м, 1H), 5,91 (ушир. с, 1H), 1,90 (д, 3H).</p>
153 и 154	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 144); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OZ 20×250 мм, 10 мм; 25% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 153, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС</p>

	<p>$m/z=391$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,45-12,10 (ушир., 1H), 10,95-10,61 (ушир., 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,69 (дт, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,73-6,64 (м, 1H), 5,90 (ушир. с., 1H), 1,92 (д, 3H)</p> <p>Пик 2, пример 154, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(5-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, желтое твердое вещество; ЖХМС $m/z=391$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,45-12,10 (ушир., 1H), 11,05-10,61 (ушир., 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,68 (дт, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,71-6,64 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 1,92 (д, 3H).</p>
155 и 156	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 145); $Pd_2(dba)_3^tBuXPhos$</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel AD 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 155, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=391$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,24 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 1,91 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 156, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(6-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, желтое твердое вещество; ЖХМС $m/z=391$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,50-12,10 (ушир., 1H),</p>

	11,05-10,75 (ушир., 1H), 8,23 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 1,91 (д, 3H).
157 и 158	<p>(S)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 125); BrettPhos Pd G4 Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 40% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ Пик 1, пример 157, (S)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=405 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,25-12,01 (ушир., 1H), 10,95-10,75 (ушир., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,35-3,29 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,44-1,39 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 2H), 0,87-0,83 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 1H), 0,56-0,55 (м, 1H), 0,27-0,23 (м, 1H), 0,06-0,05 (м, 1H). Пик 2, пример 158, (R)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(циклопропил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=405 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,12 (ушир. с., 1H), 10,88 (ушир. с., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,15 (т, 1H), 2,42-2,39 (м, 1H), 2,00 (д, 1H), 1,45-1,23 (м, 4H), 0,87-0,83 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 1H), 0,56-0,55 (м, 1H), 0,27-0,23 (м, 1H), 0,06-0,05 (м, 1H).</p>

159 и 160	<p>N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: транс-рац-6-хлор-1-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 160); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 15% IPA (0,5% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 159, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=340 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,24 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,90-4,71 (м, 1H), 4,40 (д, 2H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,15-1,02 (м, 1H), 0,82-0,78 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 160, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=340 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,24 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,90-4,71 (м, 1H), 4,40 (д, 2H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,15-1,02 (м, 1H), 0,82-0,78 (м, 1H).</p>
161 и 162	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>



амин-1; RCl: 6-хлор-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 134); BrettPhos Pd G4

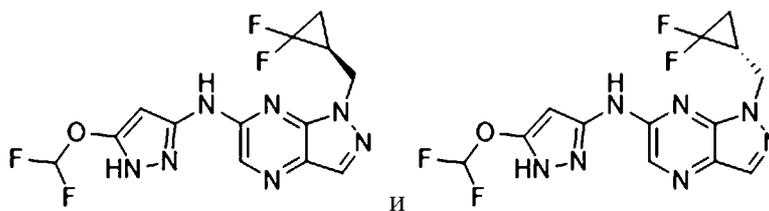
Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 50% MeOH (0,2% MeOH/NH₃)

Пик 1, пример 161, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=414 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,49-11,18 (ушир., 1H), 8,16 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 6,74 (д, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,66-4,59 (м, 2H), 4,52 (т, 1H), 4,33 (т, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H).

Пик 2, пример 162, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(оксетан-3-ил(фенил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=414 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,15 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,52-7,15 (м, 6H), 6,73 (д, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,66-4,62 (м, 2H), 4,62-4,60 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,36-4,22 (м, 1H).

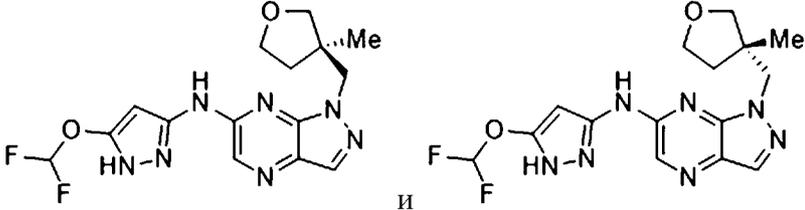
(S)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

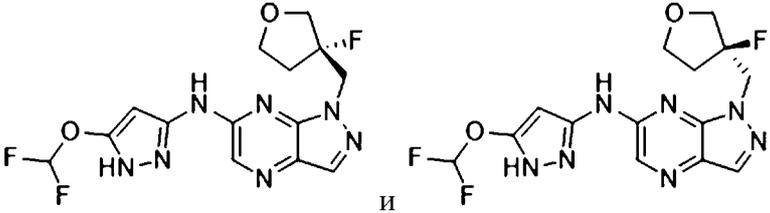
163 и 164

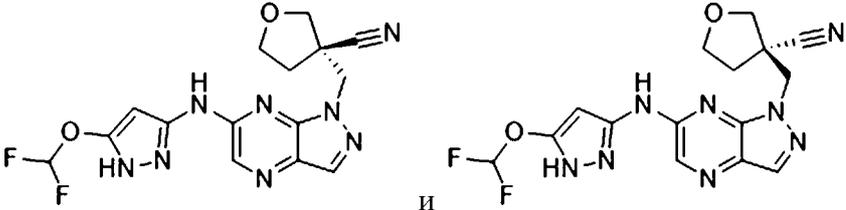


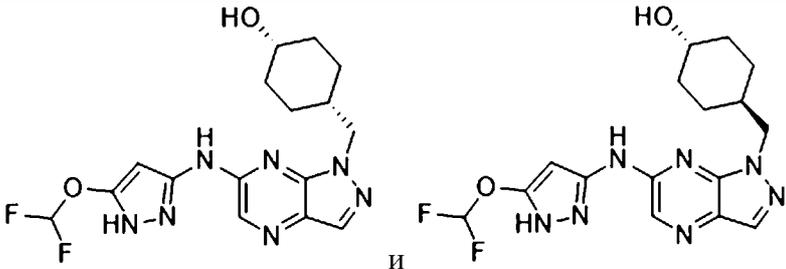
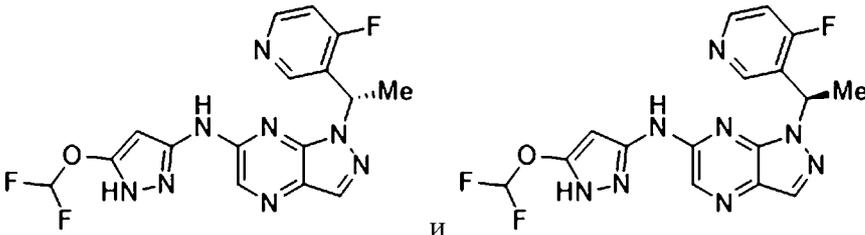
амин-1; RCl: 6-хлор-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 161); tBuXPhos Pd G3

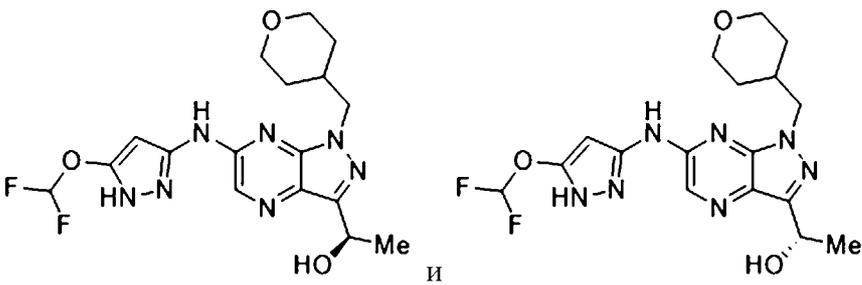
Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 15% IPA (0,5%

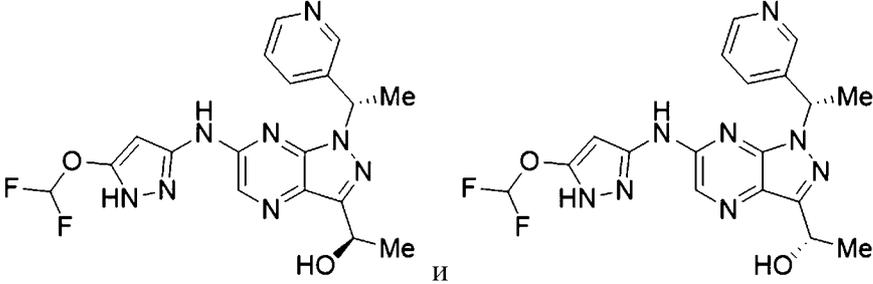
	<p>MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 163, (S)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=358 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,64-4,62 (м, 2H), 2,29-2,25 (м, 1H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,54-1,49 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 164, (R)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=358 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,63-4,60 (м, 2H), 2,27-2,26 (м, 1H), 1,69-1,65 (м, 1H), 1,53-1,48 (м, 1H).</p>
165 и 166	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 100); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OX 20×250 мм, 10 мм; 30% EtOH (0,5% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 165, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=366 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,56 (ушир., 2H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,45 (дд, 1H), 3,86-3,76 (м, 3H), 3,29 (д, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,66-</p>

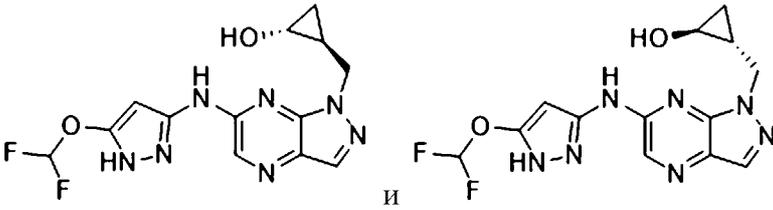
	<p>1,60 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 166, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=366$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (ушир. с., 1H), 10,82 (ушир. с., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,90 (ушир. с., 1H), 4,53-4,40 (м, 2H), 3,85-3,75 (м, 3H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).</p>
167 и 168	<p>(S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 101); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-2; СЖХ: (Daicel AD 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂)</p> <p>Пик 1, пример 167, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=370$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,11-4,90 (м, 2H), 4,05-3,75 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 168, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((3-фтортетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=370$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц,</p>

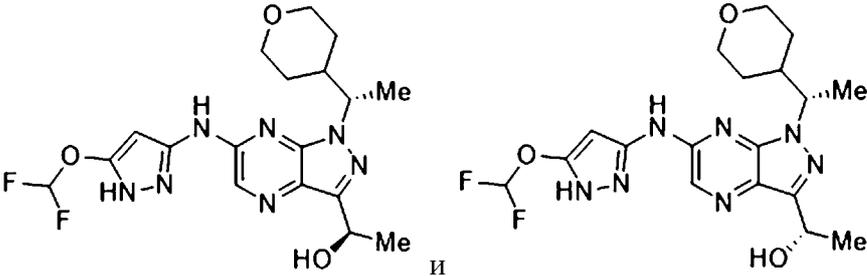
	<p>ДМСО-d₆) δ: 8,18 (д, 2H), 7,30 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,07 (т, 1H), 4,88 (дд, 1H), 4,04-3,75 (м, 4H), 3,37 (ушир. с., 2H), 2,50-2,00 (м, 2H).</p>
169 и 170	<p>(S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил и (R)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил</p>  <p>амин-1; RCl: 3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил (получение 102)</p> <p>Преп. ВЭЖХ-2; СЖХ: Daicel AD 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,5% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 169, (S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил или (R)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=377 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с, 1H), 10,95 (ушир. с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,91 (т, 2H), 2,39 (т, 2H).</p> <p>Пик 2, пример 170, (R)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил или (S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=377 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,22 (ушир. с., 1H), 11,03 (ушир. с., 1H), 8,26 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,91 (ушир. с., 1H), 5,06 (д, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,90 (дд, 2H), 2,39 (т, 2H).</p>
171 и 172	<p>(1s,4s)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол и (1r,4r)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол</p>

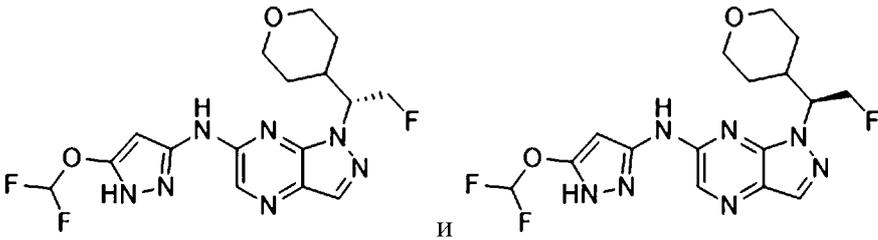
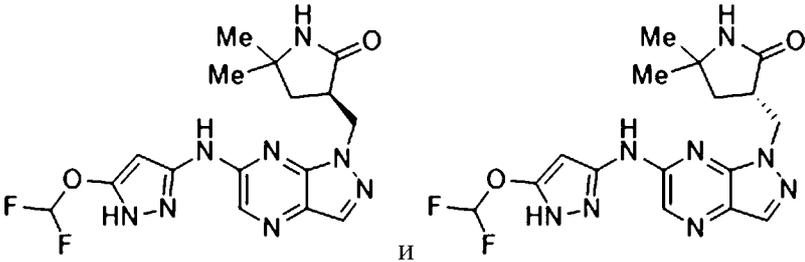
	<div style="text-align: center;">  </div> <p>амин-1; RCl: 4-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол (получение 158); <i>t</i>BuXPhos Pd G3 Преп. ВЭЖХ-5; СЖХ Daicel IG 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ Пик 1, пример 171, (1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол или (1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС <i>m/z</i>=380 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 12,26 (ушир. с, 1H), 10,78 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,50 (т, 1H), 3,38-3,30 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 6H), 1,50-1,46 (м, 1H), 1,26-1,15 (м, 2H). Пик 2, пример 172, (1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол или (1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)циклогексан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС <i>m/z</i>=380 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 12,35-12,10 (ушир., 1H), 10,85-10,65 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,02 (ушир. с, 1H), 4,43 (д, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,75-3,70 (м, 1H), 1,99-1,95 (м, 1H), 1,61-1,56 (м, 2H), 1,45-1,26 (м, 4H), 1,25-1,22 (м, 2H).</p>
173 и 174	<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-6-амин и (<i>R</i>)-<i>N</i>-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиразин-6-амин</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-</p>

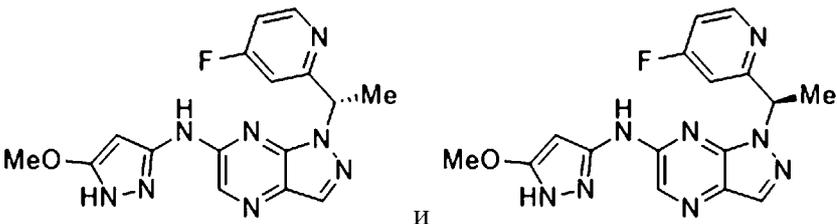
	<p>b]пиразин (получение 146); BrettPhos Pd G4 SiO₂, 75% EtOAc/PE; СЖХ: Daicel OX 20×250 мм, 10 мм; 35% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 173, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,50-11,90 (ушир. с., 1H), 11,30-10,85 (ушир. с., 1H), 8,53 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,73-6,70 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 1,90 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 174, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(4-фторпиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=391 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,25 (ушир. с., 1H), 10,94 (ушир. с., 1H), 8,53 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,28 (д, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,73 (ушир. с., 1H), 5,94 (ушир. с., 1H), 1,90 (д, 3H).</p>
175 и 176	<p>(R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол и (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(6-хлор-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол (получение 75); BrettPhos Pd G4 обращенно-фазная Isco (0-70% MeCN/вода+0,1% ТФУК). нейтрализовали с помощью NaHCO₃.; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 175, (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-</p>

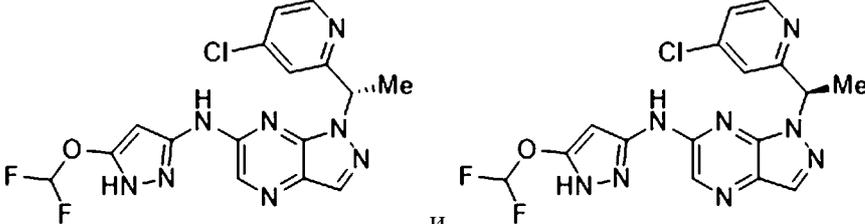
	<p>b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=410$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,15 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,20 (д, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,31 (д, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,58 (д, 3H), 1,42-1,27 (м, 6H).</p> <p>Пик 2, пример 176, (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=410$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,15 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,20 (д, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,31 (д, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,58 (д, 3H), 1,42-1,27 (м, 6H).</p>
177 и 178	<p>(R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол и (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(6-хлор-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол (получение 77); BrettPhos Pd G4 обращенно-фазной-ISCO: (0-80% MeCN/вода+0,1% ТФУК). нейтрализовали с помощью $NaHCO_3$; СЖХ: Daicel OD 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH_3) в CO_2</p> <p>Пик 1, пример 177, (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=417$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц,</p>

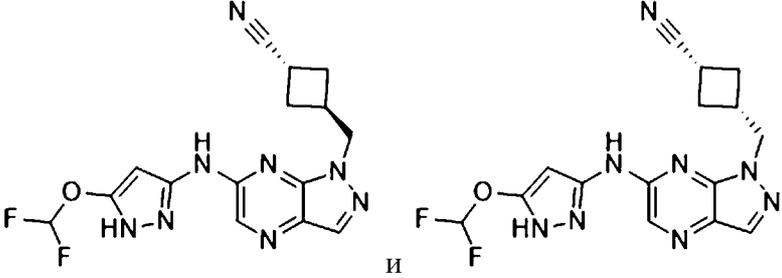
	<p>ДМСО-d₆ δ: 12,25 (ушир. с, 1H), 10,81 (ушир. с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73 (дт, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 5,07-5,03 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,58 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 178, (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС m/z=417 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,50-10,50 (ушир., 2H), 8,57 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,73 (дт, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 5,07-5,03 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,58 (д, 3H).</p>
179 и 180	<p>(1R,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол и (1S,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол (получение 185); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1 ; СЖХ: Daicel OD 20×250 мм, 10 мм; % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 179, (1R,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол или (1S,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол; ЖХМС m/z=338 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,28 (ушир. с, 1H), 10,90 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,28 (т, 1H), 5,94 (ушир. с, 1H), 5,62 (ушир. с, 1H), 4,49 (дд, 2H), 1,23-1,17 (м, 1H), 0,65-0,62 (м, 1H), 0,42-0,40 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 180, (1S,2R)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол или (1R,2S)-2-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол; ЖХМС m/z=338</p>

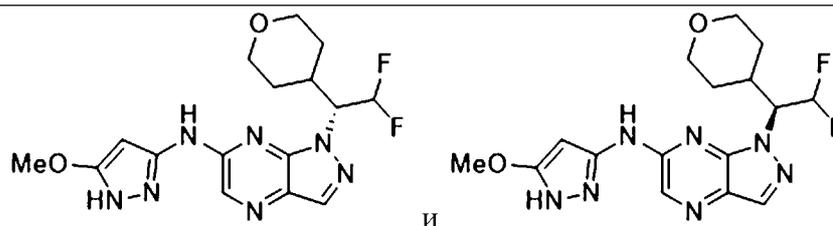
	<p>[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40-12,12 (ушир., 1H), 11,05-10,80 (ушир., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,28 (т, 1H), 6,00-5,92 (м, 1H), 5,62 (ушир. с., 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 1,21-1,15 (м, 1H), 0,65-0,62 (м, 1H), 0,41-0,40 (м, 1H).</p>
181 и 182	<p>(R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол и (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол</p>  <p>амин-1; RCl: 1-(6-хлор-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол (получение 76); tBuXPhos Pd G3 Isco: SiO₂ (0-8% MeOH/DCM); СЖХ: Daicel OZ 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 181, (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол; ЖХМС m/z=424 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,16 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,19 (д, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,92-4,85 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,59 (д, 3H), 1,46 (д, 3H), 1,39-1,33 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 1H), 0,82-0,77 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 182, (S)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол или (R)-1-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил)этан-1-ол; ЖХМС m/z=424 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,16 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,19 (д,</p>

	<p>1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,92-4,85 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,59 (д, 3H), 1,46 (д, 3H), 1,39-1,33(м, 1H), 1,20-1,15 (м, 1H), 0,82-0,77 (м, 1H).</p>
31 и 183	<p>(R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-1; RCl: 6-хлор-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 165); BrettPhos Pd G4 Isco: SiO₂ (75% EtOAc/PE). СЖХ: Daicel OX 20×250 мм, 10 мм; 25% IPA (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ Пик 1, пример 31, (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин. Пик 2, пример 183, (S)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=398 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,21 (ушир. с, 1H), 10,85 (ушир. с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,21-2,18 (м, 1H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 1H), 0,86-0,83 (м, 1H).</p>
184 и 185	<p>(R)-3-(((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он и (S)-3-(((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он</p>  <p>амин-1; RCl: 3-(((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-</p>

	<p>диметилпирролидин-2-он (получение 166); tBuXPhos Pd G3</p> <p>Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 35% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 184, (R)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он или (S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он; ЖХМС m/z=393 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,37 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,85-4,70 (м, 1H), 4,54 (дд, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,85 (дд, 1H), 1,70 (дд, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,01 (с, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 185, (S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он или (R)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)-5,5-диметилпирролидин-2-он; ЖХМС m/z=393 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,37 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 3,12-3,03 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,00 (с, 3H).</p>
186 и 187	<p>(S)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p>  <p>амин-3; RCl: 6-хлор-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 83); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-4; СЖХ: Daicel AD-H 20×250 мм, 10 мм; 25% IPA (1% NH₃ 7M in MeOH) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 186, (S)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=355 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400</p>

	<p>МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,74 (ушир. с, 1H), 10,59 (ушир. с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,23-8,19 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,99-6,97 (м, 1H), 6,37 (ушир. с, 1H), 5,65 (ушир. с, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,94 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 187, (R)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(1-(4-фторпиридин-2-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=355 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,74 (ушир. с., 1H), 10,62 (ушир. с., 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,42 (ушир. с., 1H), 5,57 (ушир. с., 1H), 3,80 (с, 3H), 1,94 (д, 3H).</p>
188 и 189	<p>(S)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (R)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>амин-1; 6-хлор-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 148); BrettPhos Pd G4</p> <p>Преп. ВЭЖХ-3; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 15% MeOH (0,2% DEA в CO₂)</p> <p>Пик 1, пример 188, (S)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=407 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (ушир. с, 1H), 10,85 (ушир. с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,55-6,52 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 1,93 (д, 3H).</p> <p>Пик 2, пример 189, (R)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=407 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,32 (ушир. с., 1H), 10,80 (ушир.</p>

	с., 1H), 8,52 (д, 1H), 8,22 (д, 2H), 7,50-7,40 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 6,53 (ушир. с., 1H), 5,85 (ушир. с., 1H), 1,93 (д, 3H).
190 и 191	<p>(1r,3r)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил и (1s,3s)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил</p>  <p>амин-1; 3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил (получение 175); BrettPhos Pd G4 Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel AD 20×250 мм, 10 мм; 15% IPA (0,5% MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 190, (1r,3r)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил или (1s,3s)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил; ЖХМС m/z=361 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,23 (ушир. с, 1H), 10,97 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,58 (д, 2H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,36-2,24 (м, 5H).</p> <p>Пик 2, пример 191, (1s,3s)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил или (1r,3r)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил; ЖХМС m/z=361 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,23 (ушир. с., 1H), 10,93 (ушир. с., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 1H), 2,35-2,32 (м, 2H), 2,20-2,17 (м, 2H).</p>
192 и 193	(R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



амин-3; 6-хлор-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 93); BrettPhos Pd G4

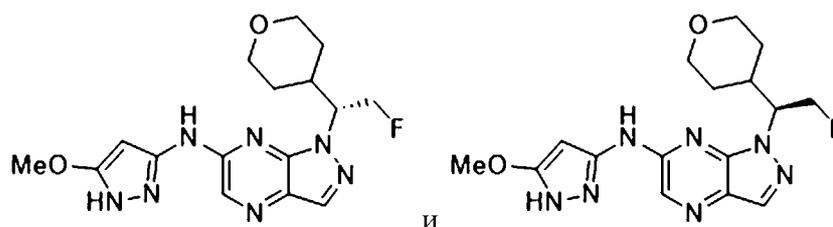
Преп. ВЭЖХ-3; СЖХ: Daicel OJ 20×250 мм, 10 мм; 25% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂

Пик 1, пример 192, (R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=416 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,75 (ушир. с, 1H), 10,82 (ушир. с, 1H), 8,23 (с, 2H), 6,57 (т, 1H), 5,65-5,45 (ушир. с, 2H), 3,80-3,70 (м, 5H), 3,30-3,18 (м, 2H), 1,81 (д, 1H), 1,52-1,25 (м, 3H), 1,00 (д, 1H).

Пик 2, пример 193, (S)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(2,2-дифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=416 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,75 (ушир. с., 1H), 10,80 (ушир. с., 1H), 8,23-8,21 (м, 2H), 6,56 (т, 1H), 5,54 (ушир. с., 2H), 3,89-3,86 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 1H), 1,48-1,44 (м, 1H), 1,35-1,33 (м, 1H), 1,01-0,98 (м, 1H).

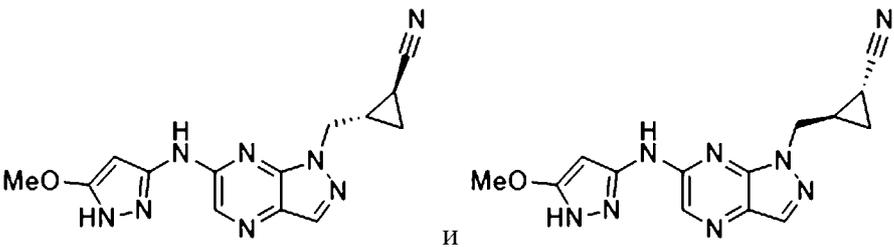
194 и 195

(R)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и (S)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



амин-3; 6-хлор-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (получение 165); BrettPhos Pd G4

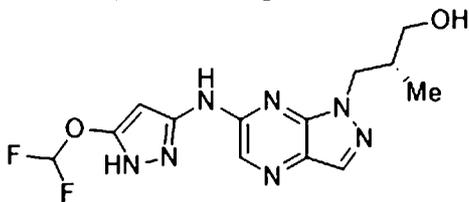
Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel AD 20×250 мм, 10 мм; 45% MeOH (0,2%

	<p>MeOH/NH₃) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 194, (R)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (S)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=362 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,66 (ушир. с, 1H), 10,67 (ушир. с, 1H), 8,25-8,15 (м, 2H), 5,63-5,53 (м, 1H), 5,41-5,28 (м, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,28-2,23 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H), 0,88-0,83 (м, 1H).</p> <p>Пик 2, пример 195, (S)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин или (R)-1-(2-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин; ЖХМС m/z=362 [M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,67 (ушир. с, 1H), 10,66 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 2H), 5,64 (ушир. с, 1H), 5,29 (ушир. с, 1H), 5,10-4,85 (м, 2H), 3,90-3,70 (м, 5H), 3,50 (т, 1H), 3,16 (т, 1H), 2,40-2,20 (м, 1H), 1,75 (д, 1H), 1,44 (q, 1H), 1,26 (q, 1H), 0,88 (д, 1H).</p>
196 и 197	<p>(1S,2S)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил и (1R,2R)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил</p>  <p>амин-3; транс-рац-2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил (получение 94); BrettPhos Pd G4 Преп. ВЭЖХ-1; СЖХ: Daicel OD 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,2% DEA) в CO₂</p> <p>Пик 1, пример 196, (1S,2S)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил или (1R,2R)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил; ЖХМС m/z=311</p>

	<p>[M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,69 (ушир. с, 1H), 10,63 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 5,61 (ушир. с, 1H), 4,46 (ушир. с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,30-1,18 (м, 2H).</p> <p>Пик 2, пример 197, (1R,2R)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил или (1S,2S)-2-((6-((5-метокси-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил; ЖХМС m/z=311</p> <p>[M+H]⁺; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,78 (ушир. с, 1H), 10,68 (ушир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 5,70 (ушир. с, 1H), 4,45 (д, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,89-1,84 (м, 1H), 1,31-1,27 (м, 1H), 1,21-1,16 (м, 2H).</p>
--	--

[478] Пример 198

[479] (R)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол

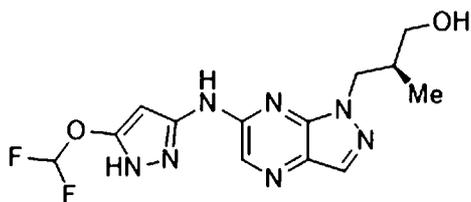


[480] Часть 1. Смесь метил-(R)-3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноата (получение 95, 100 мг, 0,39 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (59 мг, 0,39 ммоль), *t*-BuXphos Pd G3 (31 мг, 0,04 ммоль) и KOAc (98 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, 0-75% EtOAc/PE) с получением (R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноата (80 мг, 56%). ЖХМС m/z=368 [M+H]⁺

[481] Часть 2. LiAlH₄ (17 мг, 0,45 ммоль) добавляли в раствор (R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноата (часть 1, 80 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C, затем перемешивали в течение 5 ч при 20°C. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (5 капель), затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 30-90% EtOAc/PE), затем преп. ВЭЖХ-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, 41%). ЖХМС m/z=340 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (ушир. с., 1H), 10,82 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 2H), 2,19-2,12 (м, 1H), 0,81 (д, 3H).

[482] Пример 199

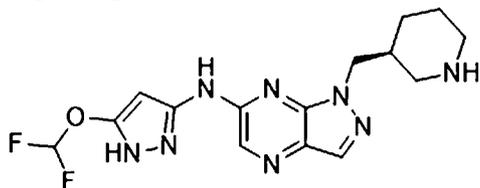
[483] (S)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол



[484] Указанное в заголовке соединение получали из метил-(S)-3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-метилпропаноата (получение 105) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин с использованием процедуры из 2 частей, аналогичной описанной для примера 198. Очищали преп. ВЭЖХ-5 с получением указанного в заголовке соединения (46,4 мг, 34%). ЖХМС $m/z=340$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,28 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,43-4,29 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 1H), 0,81 (д, 3H).

[485] Пример 200

[486] (S)-N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

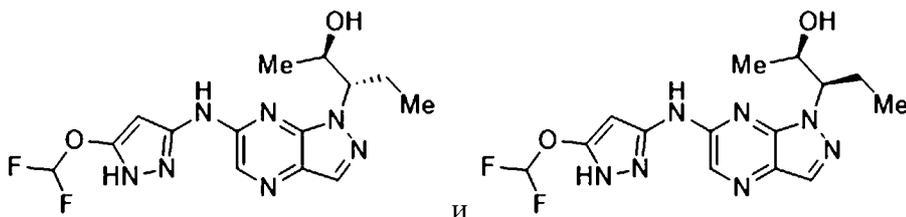


[487] Часть 1. Смесь трет-бутил-(S)-3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (получение 104, 300 мг, 0,85 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (190 мг, 1,28 ммоль), BrettPhos Pd G4 (20 мг, 0,21 ммоль) и KOAc (251 мг, 2,56 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N_2 . Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , 80% EtOAc/PE) с получением трет-бутил-(S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 63%). ЖХМС $m/z=413$ $[M+H]^+$

[488] Часть 2. В раствор трет-бутил-(S)-3-((6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (часть 1, 250 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл) при 25°C и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали преп. ВЭЖХ-4 с получением указанного в заголовке соединения (24,4 мг, 12%). ЖХМС $m/z=365$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,27 (т, 1H), 6,15-6,12 (м, 1H), 4,58-3,97 (м, 2H), 2,80-2,60 (м, 1H), 2,49-2,23 (м, 3H), 1,77-1,52 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 1H).

[489] Примеры 201 и 202

[490] (2R,3S)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол и (2R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол



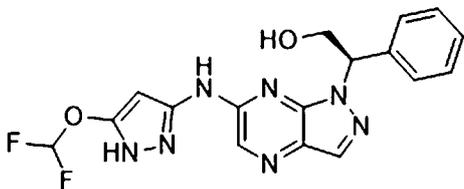
[491] В раствор N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентан-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (получение 188, 250 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл) при 25°C и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь выпаривали досуха *in vacuo* и остаток очищали преп. ВЭЖХ-4 с получением смеси указанных в заголовке соединений (16,0 мг, 12%). Смесь разделяли хиральной СЖХ (Daicel IC, 20×250 мм, 10 мм; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений.

[492] Пик 1, пример 201, (2R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол или (2R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол (8 мг): ЖХМС $m/z=354$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,18 (ушир. с., 1H), 10,91 (ушир. с., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,01-5,99 (м, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 2H), 0,79 (д, 3H), 0,61 (т, 3H).

[493] Пик 2, пример 202, (2R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол и (2R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пентан-2-ол, белое твердое вещество (8 мг): ЖХМС $m/z=354$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,18 (ушир. с., 1H), 10,91 (ушир. с., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,00 (ушир. с., 1H), 5,06 (д, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 2,25-1,90 (м, 2H), 0,79 (д, 3H), 0,61 (т, 3H).

[494] Пример 203

[495] (R)-2-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-фенилэтан-1-ол



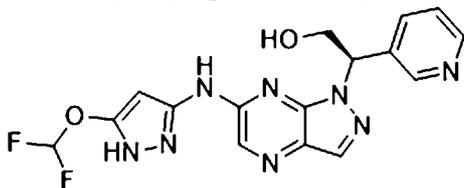
[496] Часть 1. Смесь (R)-6-хлор-1-(1-фенил-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 130, 700 мг, 1,62 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (363 мг, 2,44 ммоль), BrettPhos Pd G4 (20 мг, 0,21 ммоль) и KOAc (478 мг, 4,87 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, 66% EtOAc/PE) с получением (R)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-фенил-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина в виде желтого

твердого вещества (260 мг, 29%). ЖХМС $m/z=544$ $[M+H]^+$.

[497] Часть 2. Соединение части 1 (250 мг, 0,20 ммоль) в ТВАФ/ТГФ (3 мл) перемешивали при комн. темп. на протяжении ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток очищали преп. ВЭЖХ-4 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (116 мг, 62%). ЖХМС $m/z=388$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,21 (ушир. с., 1H), 10,77 (ушир. с., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,43-7,23 (м, 5H), 7,31 (т, 1H), 6,23-6,19 (м, 1H), 6,01 (ушир. с., 1H), 5,03 (т, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H).

[498] Пример 204

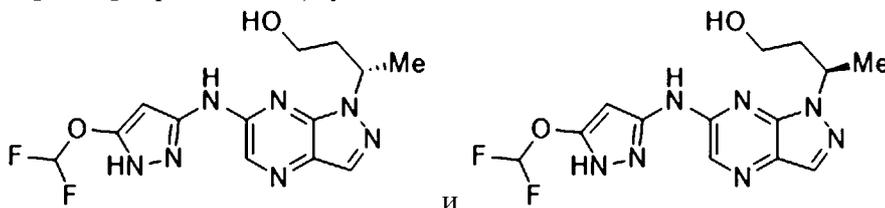
[499] (R)-2-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этан-1-ол



[500] Указанное в заголовке соединение получали из (R)-6-хлор-1-(1-(пиридин-3-ил)-2-((триизопропилсилил)окси)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 137) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин с использованием процедуры из 2 частей, аналогичной описанной для примера 203. Очистка преп. ВЭЖХ-1 давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (78,8 мг, 45%). ЖХМС $m/z=389$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,28 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,48 (дд, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,39-6,35 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,14 (т, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H).

[501] Пример 205 и 206

[502] (S)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол и (R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол



[503] Указанное в заголовке соединение получали из 6-хлор-1-(4-((триизопропилсилил)окси)бутан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 167) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин с использованием процедуры из 2 частей, аналогичной описанной для примера 203. Преп. ВЭЖХ-1 с последующей преп. СЖХ (Daicel OZ 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂).

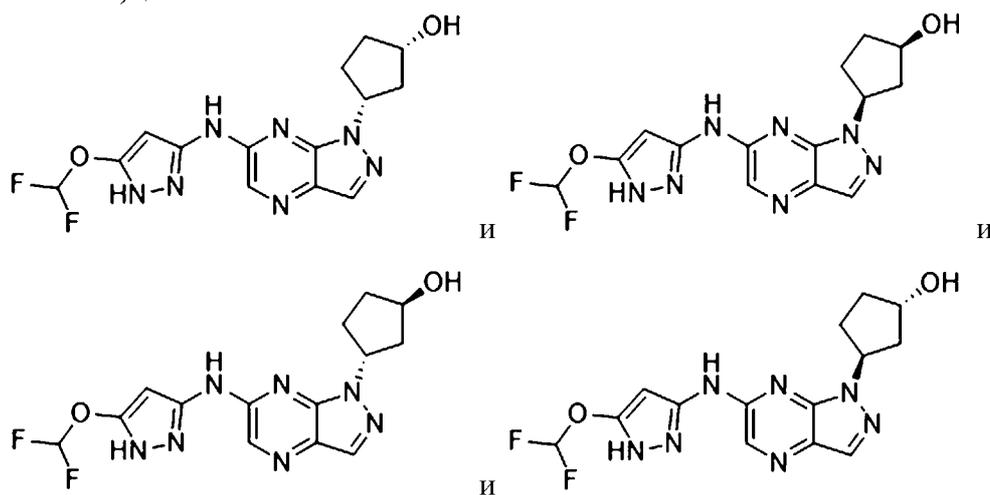
[504] Пик 1, пример 205, (S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол или (R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС

$m/z=340$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,23 (ушир. с, 1H), 10,79 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,49 (д, 3H).

[505] Пик 2, пример 206, (R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол или (S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)бутан-1-ол, белое твердое вещество; ЖХМС $m/z=340$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,22 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,49 (д, 3H).

[506] Пример 207, 208, 209 и 210

[507] (1S,3R)-3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, и (1R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, и (1R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, и (1S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол



[508] Часть 1. Смесь 3-(6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ола (получение 132, 200 мг, 0,837 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (124 мг, 0,837 ммоль), *t*-BuXPhos Pd G3 (66,5 мг, 0,0837 ммоль) и KOAc (246 мг, 2,51 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N₂ (3х), а затем нагревали при 100°C в течение 3 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (80% EtOAc/PE) с получением остатка, который далее очищали преп. ВЭЖХ-3 с получением промежуточного продукта 1 (150 мг, 50%) и промежуточного продукта 2 (50 мг, 16%).

[509] Часть 2. Промежуточный продукт 1 далее очищали хиральной СЖХ (Daicel IG, 20×250 мм, 10 мм; 25% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением пика 1 и пика 2 в виде желтых твердых веществ.

[510] Пик 1, пример 207, (1S,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-

1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол (51,4 мг); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,27 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,67-5,63 (м, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 1H).

[511] Пик 2, пример 208, (1R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол (63 мг); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,27 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,67-5,63 (м, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 1H).

[512] Часть 3. Промежуточный продукт 2 далее очищали хиральной СЖХ (Daicel IG, 20×250 мм, 10 мм; 20% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением пика 3 и пика 4 в виде желтых твердых веществ.

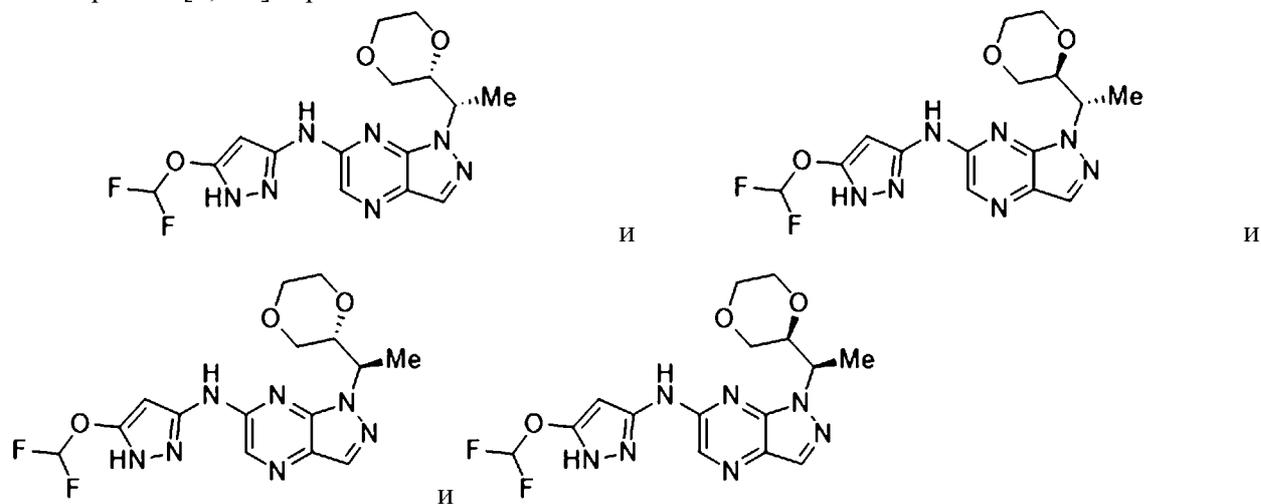
[513] Пик 3, пример 209, (1R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол (16,7 мг); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,25 (ушир. с., 1H), 10,95 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,37 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,80 (м, 2H).

[514] Пик 4, пример 210, (1S,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1S,3R)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол, или (1R,3S)-3-(6-((5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)циклопентан-1-ол (17,4 мг); ЖХМС $m/z=352$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,25 (ушир. с., 1H), 10,95 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,80 (м, 2H).

[515] Пример 211, 212, 213 и 214

[516] 1-((S)-1-((R)-1,4-Диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и 1-((S)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-

(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин и 1-((R)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и 1-((R)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[517] Часть 1. Смесь транс-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина или цис-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (продукт 1, получение 183 и 184, 100 мг, 0,37 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (75 мг, 0,5 ммоль), BrettPhos Pd G4 (92 мг, 0,1 ммоль) и KOAc (80 мг, 0,8 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и выпаривали досуха *in vacuo* с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (10:1 PE/EtOAc) с получением промежуточного продукта А в виде желтого твердого вещества (50 мг, 35%). ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺.

[518] Часть 2. Промежуточный продукт В (желтое твердое вещество, 210 мг, 42%) получали из смеси цис-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина или транс-рац-1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (продукт 2, получение 183 и 184) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин с использованием способа, аналогичного описанному в части 1 выше. ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺.

[519] Часть 3. Промежуточный продукт А (часть 1) отделяли хиральной СЖХ (Daicel OJ, 20×250 мм, 10 мм; 15% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением:

[520] Пик 1, пример 211, 1-((S)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (15,2 мг); ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,31 (ушир. с, 1H), 10,88 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,67-3,58

(м, 2H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 1,53 (д, 3H).

[521] Пик 2, пример 212, 1-((R)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (44,9 мг); ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,31 (ушир. с., 1H), 10,88 (ушир. с., 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,67-3,58 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 1,53 (д, 3H).

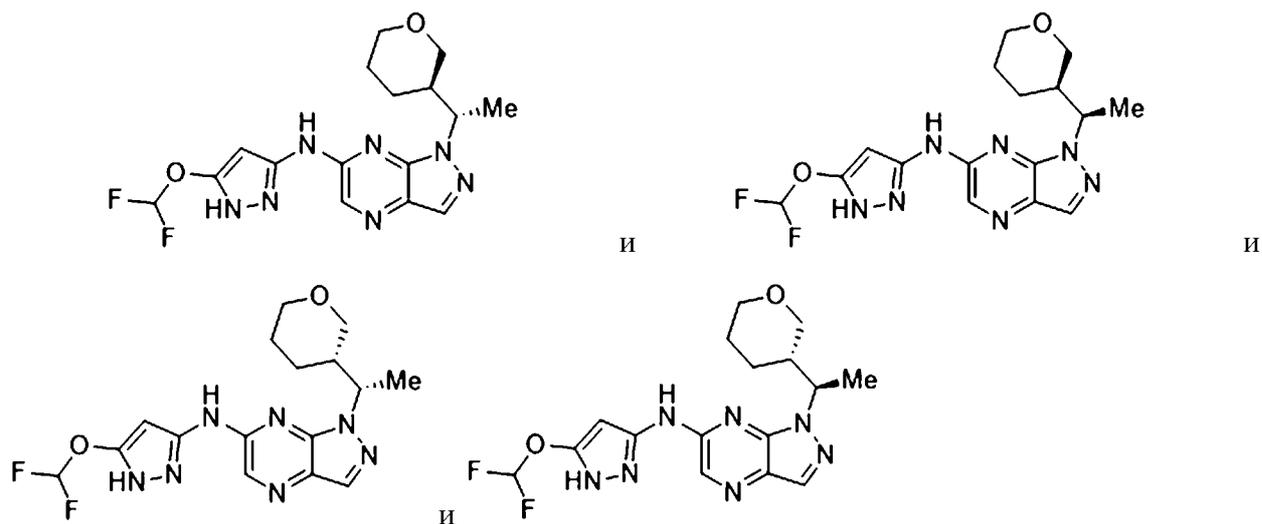
[522] Часть 4. Промежуточный продукт В (часть 2) отделяли хиральной СЖХ (Daicel OJ, 20×250 мм, 10 мм; 15% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением:

[523] Пик 3, пример 213, 1-((S)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (15,2 мг); ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с., 1H), 10,83 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 3H), 1,41 (д, 3H).

[524] Пик 4, пример 214, 1-((R)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((R)-1-((R)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или 1-((S)-1-((S)-1,4-диоксан-2-ил)этил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (15,2 мг); ЖХМС $m/z=382$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,27 (ушир. с., 1H), 10,83 (ушир. с., 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 3H), 1,41 (д, 3H).

[525] Пример 215, 216, 217 и 218

[526] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, и N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[527] Часть 1. В раствор 6-хлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 89, 300 мг, 1,12 ммоль) и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амин (250 мг, 1,68 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли tBuXPhos Pd G3 (177 мг, 0,224 ммоль) и KOAc (219 мг, 2,24 ммоль) при окружающей температуре и полученную смесь продували N₂, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток очищали преп. ВЭЖХ-1 с получением N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин в виде белого твердого вещества (44 мг, 10%). ЖХМС m/z=380 [M+H]⁺.

[528] Часть 2. N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (часть 1) далее очищали хиральной СЖХ (Daicel OJ; 20×250 мм, 10 мм; 15% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений. ЖХМС m/z=380 [M+H]⁺

[529] Пик 1, пример 215, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (0,9 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,05-5,01 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,35-1,23 (м, 2H), 1,15-1,12 (м, 1H), 1,05-0,99 (м, 1H).

[530] Пик 2, пример 216, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (2,8 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40-12,30 (ушир.,

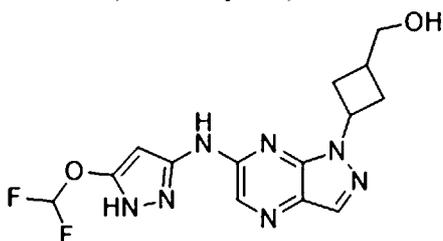
1H), 10,95-10,72 (ушир., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,05-5,01 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,68 (дд, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,35-1,23 (м, 2H), 1,15-1,12 (м, 1H), 1,05-0,99 (м, 1H).

[531] Пик 3, пример 217, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (3,5 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40-12,30 (ушир. с., 1H), 10,95-10,72 (ушир. с., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,53 (д, 3H), 1,48-1,33 (м, 2H).

[532] Пик 4, пример 218, N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((R)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин, или N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((S)-1-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (5,6 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,19 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,53 (д, 3H), 1,48-1,33 (м, 2H).

[533] Пример 219

[534] (3-(6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло [3,4-b]пиразин-1-ил)циклобутил)метанол

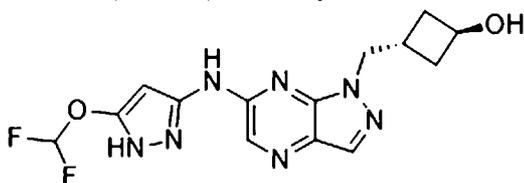


[535] Часть 1. Смесь 1-(3-((бензилокси)метил)циклобутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 176, 410 мг, 1,24 ммоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (184 мг, 1,24 ммоль), KOAc (364 мг, 3,72 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (114 мг, 0,124 ммоль) в диоксане (12 мл) перемешивали при 90°C в течение 14 ч под N₂. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (33% EtOAc/PE) с получением 1-(3-((бензилокси)метил)циклобутил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амина (230 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=442 [M+H]⁺.

[536] Часть 2. Смесь 1-(3-((бензилокси)метил)циклобутил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (часть 1, 200 мг, 0,453 ммоль) и Pd/C (10% вл., 80 мг) в EtOAc (18 мл) перемешивали при окружающей температуре под H₂ в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через прокладку Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали преп. ВЭЖХ-2 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (59 мг, 37%). ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,26 (ушир. с., 1H), 10,75 (ушир. с., 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,73 (т, 1H), 3,64-3,61 (м, 2H), 2,69-2,67 (м, 3H), 2,30-2,25 (м, 2H).

[537] Пример 220

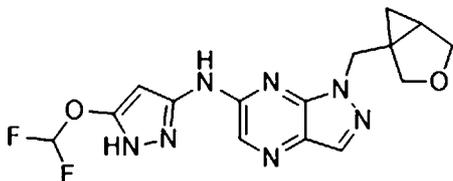
[538] (1r,3r)-3-((6-((5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)метил)циклобутан-1-ол



[539] В раствор 1-(((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин (получение 191, 350 мг, 0,792 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C добавляли Pd/C (200 мг) и смесь перемешивали под H₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали преп. ВЭЖХ-3 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (66,6 мг, 23%). ЖХМС m/z=352 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,70-10,85 (м, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,50 (д, 2H), 4,28-4,21 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H).

[540] Пример 221

[541] 1-(3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметил)-N-(5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[542] Часть 1. 3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметанол (85,5 мг, 0,75 ммоль) и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (77,0 мг, 0,50 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и DIAD (121,2 мг, 0,60 ммоль) и добавляли трифенилфосфиновую смолу (83,3 мг, 3,0 ммоль/г, 0,25 ммоль) под N₂ и реакционную смесь встряхивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (5 мл) и распределяли между EtOAc (5 мл) и H₂O (5 мл). Объединенные органические фракции промывали (2x 2,5 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при

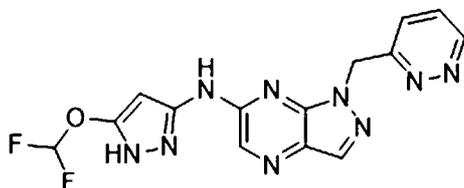
пониженном давлении с получением 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина, который использовали в части 2 без дополнительной очистки.

[543] Часть 2. Смесь трет-бутил-3-амино-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (получение 30, 99,6 мг, 0,40 ммоль), 1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (часть 1, 0,40 ммоль), K_3PO_4 (253,2 мг, 1,20 ммоль) и XantPhos Pd G3 (19,0 мг, 0,015 ммоль) объединяли в t-AmOH (5 мл) при комн. темп. под N_2 и полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч под N_2 . Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали водой (3x 5 мл). Объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением трет-бутил-3-((1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)амино)-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата, который использовали в части 3 без дополнительной очистки.

[544] Часть 3. Трет-бутил-3-((1-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил)амино)-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат (часть 2, 0,30 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и добавляли HCl-диоксан (1,5 мл, 4 M) при комн. темп. и полученную смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10,8 мг, 6%). ЖХМС $m/z=364 [M+H]^+$;

[545] Пример 222

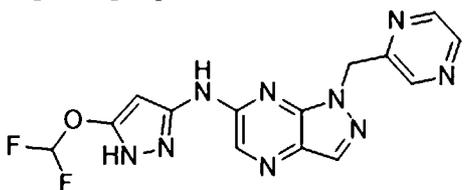
[546] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[547] Указанное в заголовке соединение (13,9, 8%) получали из пиридазин-3-илметанола, 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и трет-бутил-3-амино-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (получение 30) с использованием протокола из 3 частей, аналогичного описанному для примера 221. ЖХМС $m/z=360 [M+H]^+$.

[548] Пример 223

[549] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиразин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин

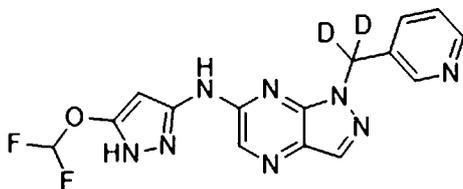


[550] Указанное в заголовке соединение (12,4 мг, 7%) получали из пиразин-2-илметанола, 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и трет-бутил-3-амино-5-(дифторметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (получение 30) с использованием протокола из 3 частей,

аналогичного описанному для примера 221. ЖХМС $m/z=360$ $[M+H]^+$.

[551] Пример 224

[552] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиридин-3-илметил-d2)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



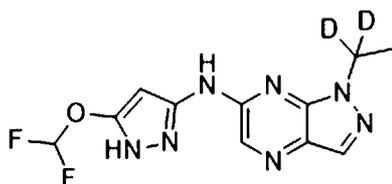
[553] Часть 1. В раствор никотиновой кислоты (1,33 г, 10,8 ммоль) в ТГФ добавляли $LiAlD_4$ (0,5 г, 11,9 ммоль) при $0^\circ C$ и перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Добавляли D_2O (0,5 мл), а затем добавляли 15% $NaOD$ в D_2O (0,5 мл), затем добавляли D_2O (1,5 мл). Фильтровали и фильтрат концентрировали с получением пиридин-3-илметан-d2-ола (0,84 г, 70%) в виде светло-желтого масла. МС (ES+) $C_6H_5D_2NO$ требуется: 111, получено: 112 $[M+H]^+$

[554] Часть 2. В перемешанный раствор пиридин-3-илметан-d2-ола (часть 1, 200 мг, 1,79 ммоль), 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (276 мг, 1,79 ммоль) и PPh_3 (541 мг, 2,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (937 мг, 3,58 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре под N_2 . Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали силикагелевой колоночной хроматографией при элюировании с помощью PE/EA (10:1-5:1) с получением 6-хлор-1-(пиридин-3-илметил-d2)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (210 мг, выход 47%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭИР+) $C_{11}H_6D_2ClN_5$ требуется: 247, получено: 248 $[M+H]^+$.

[555] Часть 3: Смесь 6-хлор-1-(пиридин-3-илметил-d2)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (часть 2, 210 мг, 847 мкмоль), 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина (126 мг, 847 мкмоль), KOAc (248 мг, 2,54 ммоль) и Brett Phos Pd G4 (40 мг) в диоксане (6 мл) перемешивали при $100^\circ C$ под N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали силикагелевой колоночной хроматографией при элюировании с помощью PE/EA (2:1-1:1) с получением неочищенного продукта (180 мг). Неочищенный продукт очищали преп. ВЭЖХ (подвижная фаза: А=вода (0,1% NH_4HCO_3), В=ацетонитрил; градиент: В=15% - 95% за 18 мин; колонка: Xtimate 10 мкм 150A 21,2 \times 250 мм) с получением указанного в заголовке продукта (145,7 мг, выход 47,5%) в виде белого твердого вещества. МС (ES+) $C_{15}H_{10}D_2F_2N_8O$ требуется: 360, получено: 361 $[M+H]^+$, 1H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн 12,31 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,47 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,21-8,19 (м, 2H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,50-7,12 (м, 2H), 5,88 (с, 1H)

[556] Пример 225

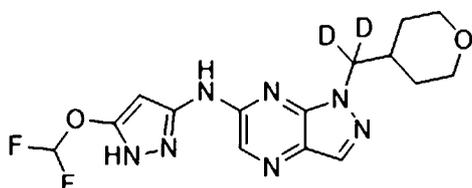
[557] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-(этил-1,1-d2)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



Указанное в заголовке соединение (49 мг, 30%) получали из 1-гидроксиэтан-1,1-d₂, хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина согласно протоколу из 3 частей, аналогичному описанному в примере 224. МС (ES+) C₁₁H₉D₂F₂N₇O требуется: 297, получено: 298 [M+H]⁺, 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 12,21 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,32 (т, J=73,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 1,34 (с, 3H).

[558] Пример 226

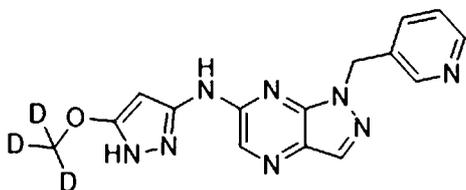
[559] N-(5-(Дифторметокси)-1H-пиразол-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-d₂)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[560] Указанное в заголовке соединение (86,9 мг, 23%) получали из метил-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата, хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина и 5-(дифторметокси)-1H-пиразол-3-амина с использованием протокола из 3 частей, аналогичного описанному для примера 224. МС (ES+) C₁₅H₁₅D₂F₂N₇O₂ требуется: 367, получено: 368[M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 11,21 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (т, J=73,6 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,83-3,79 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 4H).

[561] Пример 227

[562] N-(5-(Метокси-d₃)-1H-пиразол-3-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-амин



[563] Часть 1: К смеси метан-d₃-ол-d (1,0 г, 27,7 ммоль) и триэтиламина (5,6 г, 55,4 ммоль) в DCM (10 мл) каплями добавляли метансульфонилхлорид (3,1 г, 27,7 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали. Остаток использовали непосредственно для следующей стадии (часть 3).

[564] Часть 2. Смесь 5-амино-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (11,0 г, 0,11 моль) и изобензофуран-1,3-диона (17,0 г, 0,11 моль) в НОAc (200 мл) перемешивали в течение 2 ч

при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. Осадок собирали фильтрацией с получением 2-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (20,0 г, выход 80%) в виде серого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₁H₇N₃O₃ требуется: 229, получено: 230 [M+H]⁺.

[565] Часть 3. Смесь 2-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (часть 2, 1,0 г, 4,36 ммоль), метил-d₃-метансульфоната (часть 1, 1,2 г, 8,72 ммоль) и K₂CO₃ (493 мг, 4,36 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 35°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью ДХМ/MeOH=4:1 с получением 2-(5-(метокси-d₃)-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (2,8 г, неочищенного продукта) в виде желтого масла. МС (ЭИР+) C₁₂H₆D₃N₃O₃ требуется: 246, получено: 247 [M+H]⁺.

[566] Часть 4. Смесь 2-(5-(метокси-d₃)-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (часть 3, 2,8 г, неочищенного) в EtOH (6 мл) добавляли гидразина гидрат (2 мл), затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с помощью ДХМ/MeOH=2:1 с получением 5-(метокси-d₃)-1H-пиразол-3-амина (0,8 г) в виде желтого масла. МС (ЭИР+) C₄H₄D₃N₃O требуется: 116, получено: 117 [M+H]⁺.

[567] Часть 5. Смесь метил-6-хлор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (получение 35, 400 мг, 1,63 ммоль), 5-(метокси-d₃)-1H-пиразол-3-амина (часть 4, 0,8 г, неочищенного), BrettPhos Pd G4 (24 мг, 0,24 ммоль) и ацетата калия (479 мг, 4,89 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи под N₂. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали. Остаток очищали преп. ВЭЖХ (подвижная фаза: А=вода (0,1% NH₄HCO₃), В=ацетонитрил; градиент: В=15% - 95% за 18 мин; колонка: Xtimate 10 мкм 150А 21,2 × 250 мм) с получением указанного в заголовке продукта (19,9 мг, выход 4%). МС (ES+) C₁₅H₁₁D₃N₈O требуется: 325, получено: 326 [M+H]⁺, 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,79 (ушир. с, 1H), 10,67 (ушир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=4,8 Гц, 7,6 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,59 (ушир. с, 1H).

Биологический пример 1.

[568] Ингибирующие действия соединений по настоящему изобретению измеряли с помощью биохимических анализов, измеряющих активность ферментативного фосфорилирования фермента CDK в комплексе с белками циклина, фосфорилирующими 7,5 мкмоль флуоресцентно меченого пептидного субстрата, 5-FAM-QSPKKG-CONH₂, (FL-Peptide 18, Perkin Elmer, 760362) в присутствии аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и различных концентраций исследуемого соединения в 100 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты (HEPES), pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij-35, 1 мМ дитиотреитола (DTT), 1,0% диметилсульфоксида (DMSO). Анализы проводили при 1,0 мМ АТФ или при АТФ K_m ферментов CDK в комплексе с белками циклина. Реакции продолжали до фосфорилирования от 10% до 20% всех пептидов при комнатной

температуре (25°C) и завершали с помощью 35 мМ 2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусной кислоты (EDTA). Продукт определялся с помощью способа определения сдвига подвижности Caliper, при котором фосфорилированный пептид (продукт) и субстрат разделяли электрофоретическим способом и измеряли. Процент активности строили на графике в зависимости от концентрации соединения и точек, чтобы получить кажущуюся величину IC₅₀. В этих анализах использовали следующие ферменты CDK в комплексе с различными белками циклина:

CDK1/циклин B1, GST-tag (BPS, 40454), 1,5 нМ, используемый в анализе

CDK2/циклин E (Eurofins, 14-475), 1,25 нМ, используемый в анализе

[569] Данные биологического анализа исследуемых соединений представлены в таблице 1 ниже. Для ингибирующей активности по отношению к мутанту CDK2/циклин E использовали следующие обозначения: ≤ 10 нМ=A; >10-20 нМ=B; >20-30 нМ=C; >30-100 нМ=D и >100=E. Для ингибирования CDK1/циклин B1, GST-tag: ≥ 500 нМ=A; <100-500 нМ=B; < 100 нМ=C.

Таблица 1. Табличные данные:

Номер примера	CDK2/ циклин E1 IC50 (нМ)	CDK1/ циклин B1 IC50 (нМ)
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	A
5	A	A
6	D	A
7	A	B
8	A	C
9	A	A
10	A	C
11	C	A
12	D	A
13	A	C
14	B	A
15	D	A
16	A	A
17	A	B
18	C	A

19	A	B
20	A	A
21	C	A
22	A	B
23	A	B
24	A	B
25	D	A
26	E	A
27	A	B
28	C	A
29	A	A
30	C	A
31	A	C
32	C	A
33	A	B
34	B	A
35	A	A
36	C	A
37	C	A
38	A	B
39	C	A
40	B	A
41	A	A
42	C	A
43	A	A
44	B	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	B
50	A	A
51	A	B
52	D	A

53	A	A
54	D	A
55	A	A
56	B	A
57	D	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	B
64	C	A
65	A	C
66	A	C
67	A	A
68	B	A
69	D	A
70	A	B
71	B	A
72	A	A
73	B	A
74	C	A
75	C	A
76	C	A
77	A	B
78	D	A
79	C	A
80	A	A
81	A	A
82	C	A
83	A	A
84	A	A
85	B	A
86	A	A

87	A	B
88	A	A
89	A	A
90	D	A
91	C	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	C	A
96	D	A
97	A	A
98	B	A
99	A	A
100	B	A
101	A	B
102	C	A
103	C	A
104	A	B
105	A	B
106	A	B
107	C	A
108	A	A
109	A	B
110	A	B
111	A	A
112	C	A
113	D	A
114	A	B
115	D	A
116	A	A
117	A	B
118	A	B
119	A	A
120	A	A

121	D	A
122	C	A
123	A	A
124	A	B
125	C	A
126	A	C
127	C	A
128	D	A
129	A	B
130	A	B
131	D	A
132	D	A
133	C	A
134	B	A
135	B	A
136	B	A
137	A	B
138	C	A
139	B	A
140	B	A
141	A	A
142	A	B
143	B	A
144	A	C
145	E	A
146	C	A
147	A	A
148	A	A
149	D	A
150	B	A
151	A	A
152	C	A
153	B	A
154	C	A

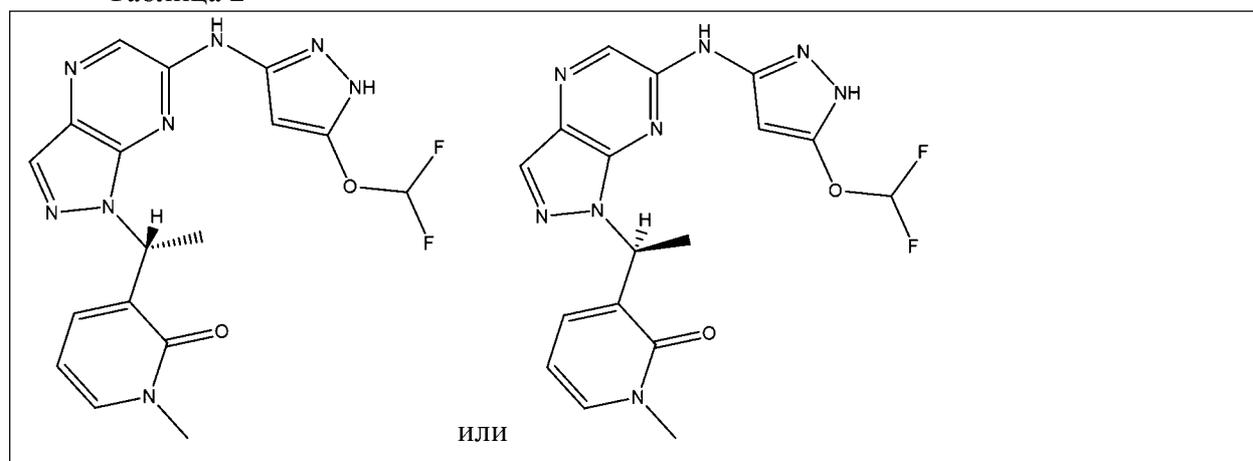
155	D	A
156	A	A
157	D	A
158	D	A
159	A	A
160	C	A
161	D	A
162	E	A
163	A	A
164	B	A
165	D	A
166	A	B
167	C	A
168	D	A
169	C	A
170	E	A
171	B	A
172	B	A
173	C	A
174	E	A
175	A	B
176	A	B
177	A	A
178	A	A
179	D	A
180	C	A
181	A	A
182	A	A
183	D	A
184	D	A
185	D	A
186	B	A
187	E	A
188	D	A

189	E	A
190	E	A
191	A	B
192	E	A
193	B	A
194	A	B
195	E	A
196	E	A
197	C	A
198	D	A
199	D	A
200	C	A
201	E	A
202	D	A
203	D	A
204	C	A
205	D	A
206	E	A
207	B	A
208	A	A
209	E	A
210	E	A
211	D	A
212	E	A
213	B	A
214	B	A
215	A	C
216	B	A
217	D	A
218	A	C
219	C	A
220	D	A
221	D	A
222	A	A

223	C	A
224	A	A
225	D	A
226	A	B
227	B	A

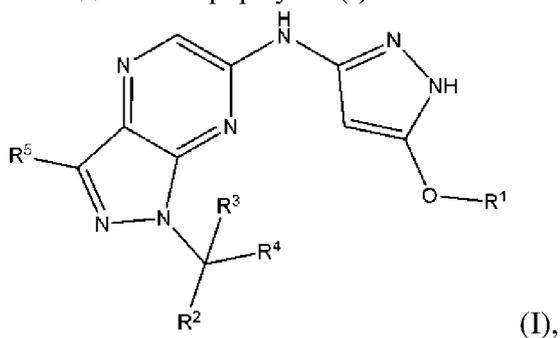
[570] Дополнительные соединения, не раскрытые в данном документе, также были протестированы в анализах, описанных в биологическом примере 1, и все, кроме одного, обладали ингибирующей активностью менее 10 микромоль в отношении CDK2/циклина E1. Одно соединение, обладающее ингибирующей активностью более 10 микромоль в отношении CDK2/циклина E1, представлено в таблице 2.

Таблица 2



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 галогенами;

R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил или кольцо А, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, CN и OH, и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d ;

и
 R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 4-12-членного гетероциклила, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила необязательно замещен 1-4 R^c , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^c ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, с образованием кольца В, где кольцо В представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклил, где C_3 - C_{10} циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^b , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из NR^d , O и S, и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^b ;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила, нафтила, 4-12-членного гетероциклила и 4-12-членного гетероарила, при этом каждый из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила и нафтила необязательно замещен 1-4 R^a , при этом 4-12-членный гетероциклил и 4-12-членный гетероарил имеют 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^a ;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 -

C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому, образуют $=O$, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN ;

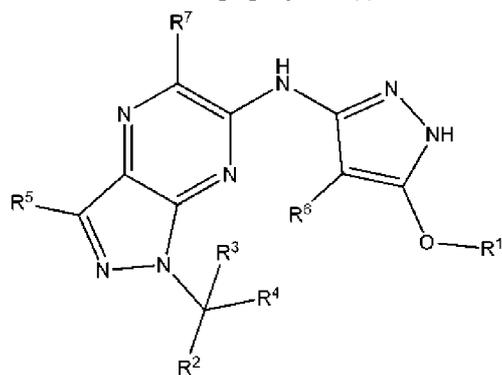
каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH , CN , C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^c , присоединенные к одному и тому же атому, образуют $=O$, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN ; или

каждый R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH ; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H , галогена, CN и C_1 - C_4 алкила, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH .

2. Соединение формулы (I),



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и D ;

R^2 представляет собой C_1 - C_4 алкил или кольцо A , при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, D , CN и OH , и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O , S и NR^d ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из H , D , C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 4-12-членного гетероциклила, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила необязательно замещен 1-4 R^c , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O , S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углероде 1-4 R^c ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, с образованием кольца B , где кольцо B представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или 4-12-

членный гетероциклил, где C_3 - C_{10} циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^b , при этом 4-12-членный гетероциклил имеет 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из NR^d , O и S, и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углеводе 1-4 R^b ;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила, нафтила, 4-12-членного гетероциклила и 4-12-членного гетероарила, при этом каждый из C_3 - C_{10} циклоалкила, фенила и нафтила необязательно замещен 1-4 R^a , при этом 4-12-членный гетероциклил и 4-12-членный гетероарил имеют 1-4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d , и, кроме того, необязательно замещен на кольцевом углеводе 1-4 R^a ;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^c , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; или

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C_1 - C_6 алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, D и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, D и OH;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, CN и C_1 - C_4 алкила, при этом C_1 - C_4 алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH;

R^6 представляет собой H или D; и

R^7 представляет собой H или D.

3. Соединение по п. 2, где

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 -

C₄алкила и C₁-C₄алкокси, или два R^b, присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, или два R^c, присоединенные к одному и тому же атому, образуют =O, при этом каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN; или

каждый R^d независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

4. Соединение по п. 2 или п. 3, где R² представляет собой C₁-C₄алкил или кольцо A, при этом C₁-C₄алкил необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена, CN и OH, и/или 1 группой 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^d, или

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, D и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R¹ представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 галогенами.

6. Соединение по любому из пп. 2-4, где R¹ представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 галогенами или D.

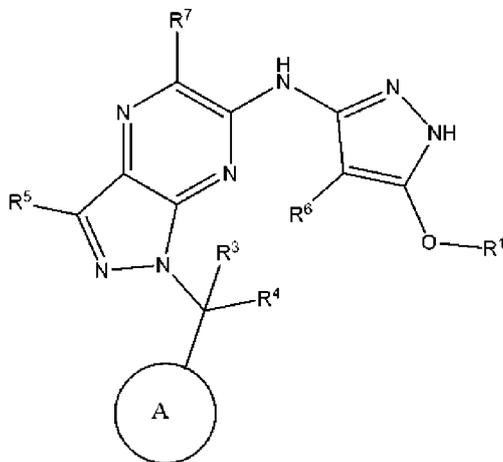
7. Соединение по любому из пп. 1-4, где R¹ выбран из группы, состоящей из метила, этила, CF₃, CH₂F и CHF₂.

8. Соединение по любому из пп. 2-4, где R¹ выбран из группы, состоящей из метила, этила, CD₃, CD₂H, CDH₂, CF₃, CH₂F и CHF₂.

9. Соединение по любому из пп. 1-4, где R¹ представляет собой CHF₂.

10. Соединение по любому из пп. 1-4, где R¹ представляет собой CD₃.

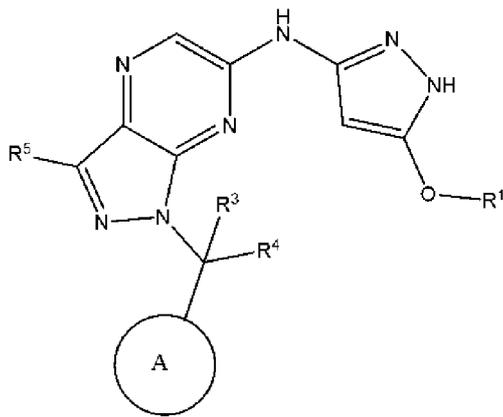
11. Соединение по любому из пп. 2-10, где соединение характеризуется формулой (IIa):



(IIa),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где соединение характеризуется формулой (II):



(II),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где кольцо А представляет собой С₃-С₈циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН, =О, CN, С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси, при этом каждый из С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН и CN.

14. Соединение по любому из пп. 2-12, где кольцо А представляет собой С₃-С₈циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, ОН, =О, CN, С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси, при этом каждый из С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН и CN.

15. Соединение по любому из пп. 1-12, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН, =О, CN, С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси, при этом каждый из С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН и CN.

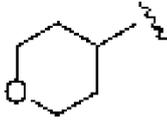
16. Соединение по любому из пп. 2-12, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, ОН, =О, CN, С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси, при этом каждый из С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН и CN.

17. Соединение по любому из пп. 1-12, где кольцо А представляет собой 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН, =О, CN, С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси, при этом каждый из С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН и CN.

18. Соединение по любому из пп. 2-12, где кольцо А представляет собой 4-10-

членный гетероцикл, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, при этом каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

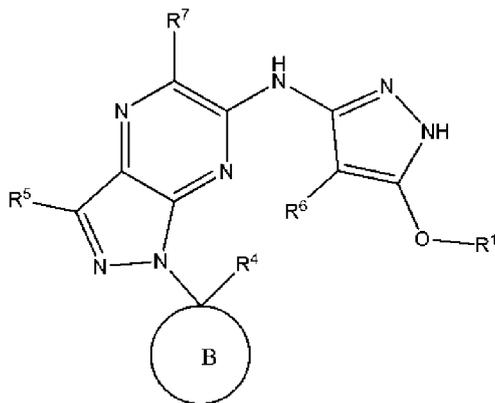
19. Соединение по любому из пп. 1-12, где кольцо А представляет собой



20. Соединение по любому из пп. 1-12, где кольцо А представляет собой 4-10-членный гетероарил, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, при этом каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

21. Соединение по любому из пп. 2-12, где кольцо А представляет собой 4-10-членный гетероарил, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, при этом каждый из C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

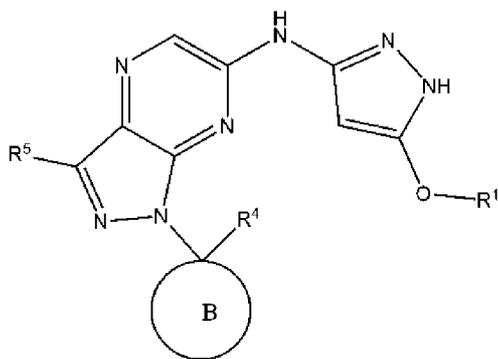
22. Соединение по любому из пп. 2-10, где соединение характеризуется формулой Ша:



(Ша),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по любому из пп. 1-10, где соединение характеризуется формулой Ш:



(Ш),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по п. 22 или п. 23, где кольцо В представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

25. Соединение по п. 22 или п. 23, где кольцо В представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

26. Соединение по п. 22 или п. 23, где кольцо В представляет собой 4-10-членный гетероциклический, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, =O, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

27. Соединение по п. 22 или п. 23, где кольцо В представляет собой 4-10-членный гетероциклический, необязательно замещенный на кольцевом углероде 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, =O, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, при этом каждый из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

28. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, изобутила и *терт*-бутила, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, CN и 5-6-членного гетероарила.

29. Соединение по любому из пп. 2-10, где R^2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, *втор*-бутила, изобутила и *трет*-бутила, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена, OH, CN и 5-6-членного гетероарила.

30. Соединение по любому из пп. 1-21, 28 и 29, где R^3 выбран из группы,

состоящей из H, C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, при этом каждый из C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой 4-10-членный гетероцикл) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

31. Соединение по любому из пп. 2-21, 28 и 29, где R³ выбран из группы, состоящей из H, D, C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, при этом каждый из C₁-C₄алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой 4-10-членный гетероцикл) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена и OH.

32. Соединение по любому из пп. 1-21, 28 и 29, где R³ выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, циклопропила и оксетанила, каждый из которых необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой оксетанил) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из галогена и OH.

33. Соединение по любому из пп. 2-21, 28 и 29, где R³ выбран из группы, состоящей из H, D, метила, этила, циклопропила и оксетанила, каждый из которых необязательно замещен (на кольцевом углероде, если R³ представляет собой оксетанил) 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из D, галогена и OH.

34. Соединение по любому из пп. 1-21, 28 и 29, где R³ представляет собой H.

35. Соединение по любому из пп. 2-21, 28 и 29, где R³ представляет собой D.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, где R⁴ представляет собой H или CH₃.

37. Соединение по любому из пп. 2-35, где R⁴ выбран из группы, состоящей из H, D и CH₃.

38. Соединение по любому из пп. 1-35, где R⁴ представляет собой H.

39. Соединение по любому из пп. 2-35, где R⁴ представляет собой D.

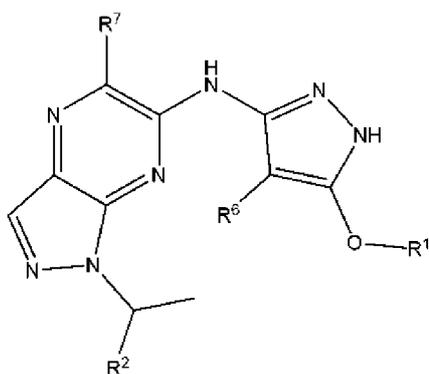
40. Соединение по любому из пп. 1-39, где R⁵ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, метила и этила, при этом метил и этил необязательно замещены OH.

41. Соединение по любому из пп. 2-39, где R⁵ выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, CN, метила и этила, при этом метил и этил необязательно замещены OH.

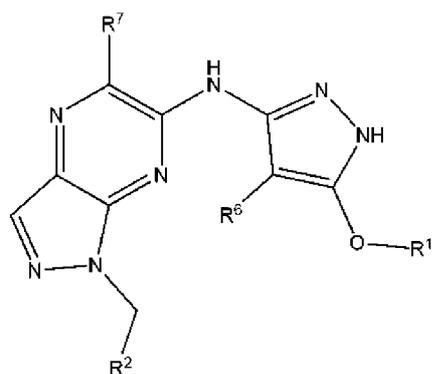
42. Соединение по любому из пп. 1-39, где R⁵ представляет собой H.

43. Соединение по любому из пп. 2-39, где R⁵ представляет собой D.

44. Соединение по любому из пп. 2-10, где соединение характеризуется формулой IVa-1 или IVb-1:



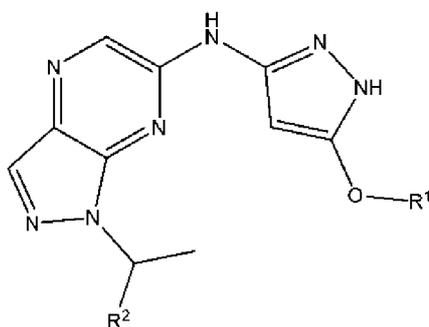
(IVa-1) или



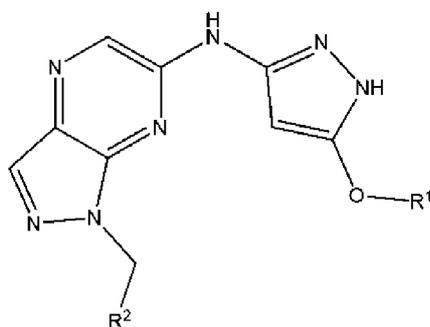
(IVb-1),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

45. Соединение по любому из пп. 1-10, где соединение характеризуется формулой IVa или IVb:



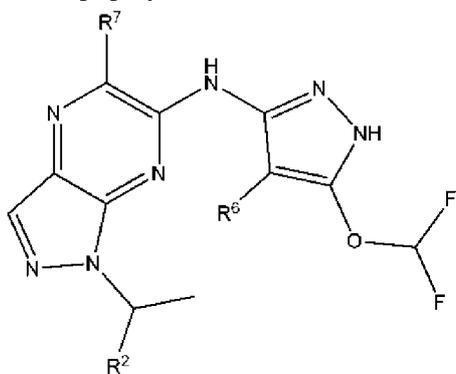
(IVa), или



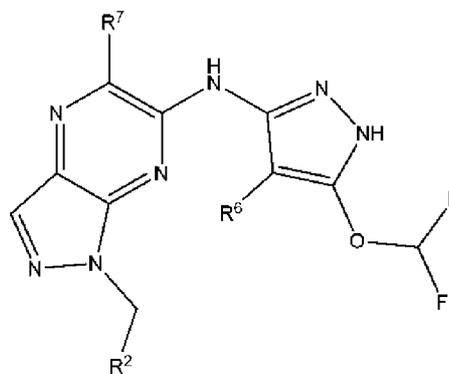
(IVb),

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

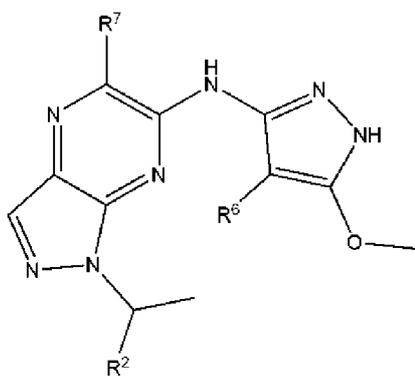
46. Соединение по любому из пп. 2-4, 28 и 29, где соединение выбрано из соединения формулы Va-1, Vb-1, Vc-1 и Vd-1:



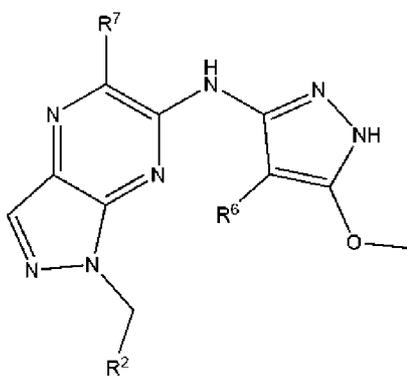
(Va-1),



(Vb-1),



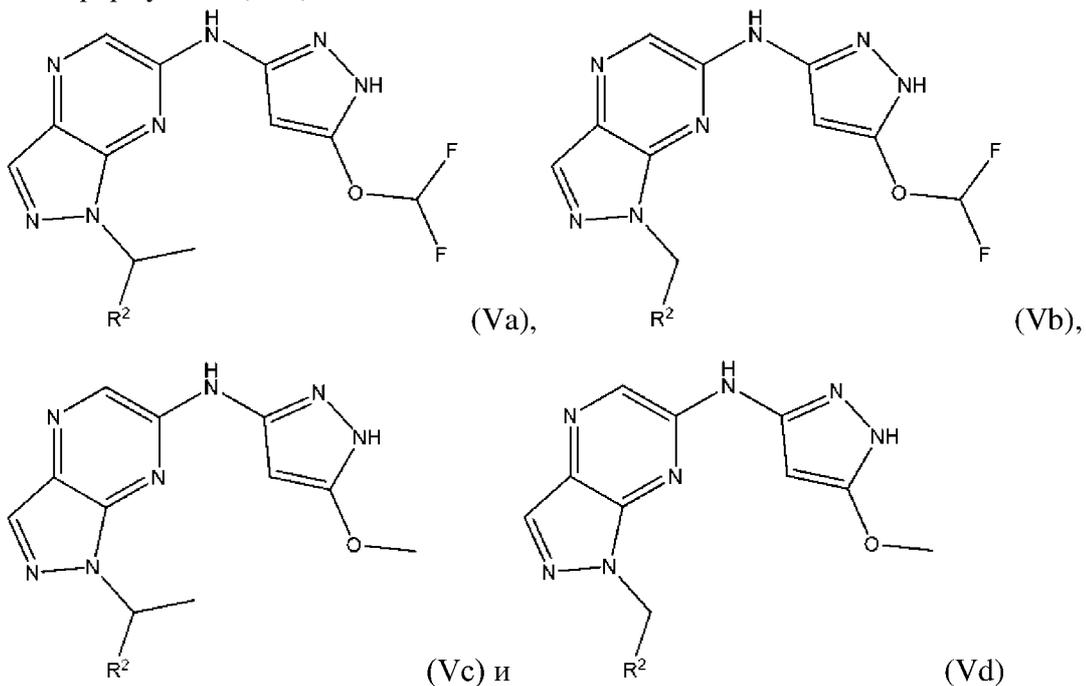
(Vc-1) и



(Vd-1)

или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Соединение по любому из пп. 1-4, 28 и 29, где соединение выбрано из соединения формулы Va, Vb, Vc и Vd:



или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Соединение по любому из пп. 2-11, 13-22, 24-44 и 46, где R^6 представляет собой H.

49. Соединение по любому из пп. 2-11, 13-22, 24-44 и 46, где R^6 представляет собой D.

50. Соединение по любому из пп. 2-11, 13-22, 24-44 и 46, где R^7 представляет собой H.

51. Соединение по любому из пп. 2-11, 13-22, 24-44 и 46, где R^7 представляет собой D.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52.

54. Способ по п. 53, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

55. Способ по п. 54, в котором рак молочной железы представляет собой HR+ (положительный по рецептору гормона) рак молочной железы.

56. Способ по п. 54 или п. 55, в котором рак молочной железы представляет собой ER+ (положительный по рецептору эстрогена) рак молочной железы.

57. Способ по п. 54 или п. 55, в котором рак молочной железы представляет собой HR+ HER2 (эпидермальный фактор роста человека 2)- рак молочной железы.

58. Способ по п. 54 или п. 56, в котором рак молочной железы представляет собой ER+HER2- рак молочной железы.

59. Способ по любому из пп. 54-58, в котором рак молочной железы отвечает на лечение ингибитором CDK4/6.

60. Способ по любому из пп. 54-58, в котором рак молочной железы устойчив к лечению ингибитором CDK4/6.

61. Способ по п. 60, в котором рак молочной железы прогрессировал, несмотря на лечение ингибитором CDK4/6.

62. Способ по п. 60 или п. 61, в котором ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

63. Способ по любому из пп. 60-62, в котором рак молочной железы прогрессировал, несмотря на первое лечение палбоциклибом и/или фулвестрантом и второе лечение абемациклибом и/или фулвестрантом.

64. Способ по любому из пп. 54-63, при этом способ дополнительно включает введение эффективного количества ингибитора CDK4/6.

65. Способ по п. 64, в котором ингибитор CDK4/6 выбран из палбоциклиба и рибоциклиба или их комбинации.

66. Способ по п. 64, в котором ингибитор CDK4/6 представляет собой рибоциклиб.

67. Способ по любому из пп. 54-66, в котором рак молочной железы характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE.

68. Способ по п. 53 или п. 54, в котором рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

69. Способ по п. 53, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака эндометрия, гастрального рака, рака пищевода, трижды негативного рака молочной железы и аденосаркомы легкого.

70. Способ по п. 69, в котором рак характеризуется надэкспрессией и/или амплификацией CCNE1.

71. Способ по п. 69 или п. 70, в котором рак прогрессировал, несмотря на лечение платиной.

72. Способ по любому из пп. 53-63 и 68-71, при этом способ дополнительно включает введение субъекту эффективного количества карбоплатина, рибоциклиба, фулвестранта или их комбинации.

73. Способ по любому из пп. 53-63 и 68-71, в котором соединение по любому из пп. 1-51, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 52 вводят субъекту в комбинации с эффективным количеством карбоплатина, рибоциклиба, фулвестранта или их комбинации.

74. Способ ингибирования CDK2, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52.

75. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически

приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52, причем у субъекта имеется амплификация гена CCNE1 и/или имеется уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1.

76. Способ по п. 75, в котором заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

77. Способ лечения пациента, имеющего повышенный уровень экспрессии CCNE1 и страдающего от рака в виде солидной опухоли или имеющего риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52.

78. Способ по п. 77, в котором рак в виде солидной опухоли представляет собой по меньшей мере одно из следующего: рак матки (включая карциносаркому матки, карциному эндометрия тела матки), рак эндометрия, рак молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы, TNBC (трижды негативный рак молочной железы), ER (рецептор эстрогена)+HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека)- рак молочной железы и HER2+ рак молочной железы), рак яичников (например, серозная цистаденокарцинома яичника), рак желудка (включая аденокарциному желудка), гастральный рак (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак головы и шеи, рак печени, рак предстательной железы, рак кожи, лимфому (включая В-клеточную лимфому), саркому, рак пищевода (включая карциному пищевода), рак мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак легких (включая плоскоклеточную карциному легких и немелкоклеточный рак легких, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального фактора роста)+ немелкоклеточный рак легких), холангиокарциному, адренокортикальную карциному или мезотелиому.

79. Способ по любому из пп. 53, 54, 71-73 и 76, в котором рак или рак в виде солидной опухоли характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE1.

80. Способ по любому из пп. 53-66, 68, 69, 71-73, 76, в котором рак или рак в виде солидной опухоли не характеризуется амплификацией и/или надэкспрессией CCNE1.

По доверенности