

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 045195

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.10.31

(21) Номер заявки

202190960

(22) Дата подачи заявки

2019.10.04

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРРОЛИНЫ, КОТОРЫЕ ДЕЙСТВУЮТ КАК  
ИНГИБИТОРЫ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 30 (USP30)

(31) 62/741,945

(32) 2018.10.05

(33) US

(43) 2021.06.28

(86) PCT/US2019/054803

(87) WO 2020/072964 2020.04.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

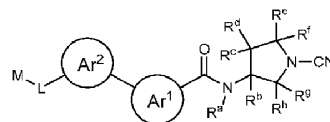
Бакмельтер Алекс Дж., Каравелла  
Джастин Эндрю, Ли Хунбинь, Мартин  
Мэттью В., Миске Стивен, Ричард  
Дэвид Джеймс, Уэст Анджела В. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016156816  
WO-A1-2018060742  
WO-A1-2017163078  
WO-A1-2017103614  
WO-A1-2017141036

(57) Изобретение относится к соединениям, ингибирующим USP30, их фармацевтически приемлемым солям, содержащим их фармацевтическим композициям и медицинскому применению, включающему его.



(I)

B1

045195

045195 B1



указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(viii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(ix) R<sup>c</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(x) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xi) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xii) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xiii) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xiv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; и

Ar<sup>1</sup> является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, где указанный фенилен или гетероарилен замещен m R<sup>1</sup> группами; и

Ar<sup>2</sup> является фениленом или 5-10-членным гетероариленом, где указанный фенилен или гетероарилен замещен n R<sup>2</sup> группами;

L является -O-, -S-, -NR<sup>3</sup>-, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- или -S(O)-;

M является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом, 3-6-членным циклоалкилом, фенилом или 5-6-членным гетероариллом, где указанный циклоалкил, фенил или гетероарил замещен p R<sup>5</sup> группами;

каждый случай R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, NO<sub>2</sub>, оксо, гидроксиллом, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкилом, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкокси, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-SR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup> или -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом;

каждый R<sup>4</sup> независимо является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом, или две R<sup>4</sup> группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый R<sup>6</sup> независимо является 5-10-членным гетероариллом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным ариллом или 3-8-членным циклоалкилом, где указанный гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 3-8-членного циклоалкила, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OC(O)OR<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)C(O)R<sup>10</sup>,

$-C(O)NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$  и  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ;

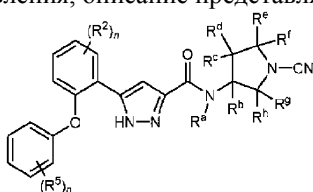
каждый  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо является водородом или  $C_1-C_6$  алкилом; каждый  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо является водородом,  $C_1-C_6$  алкилом, 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом;

m равно 0-4;

n равно 0-4 и

p равно 0-4.

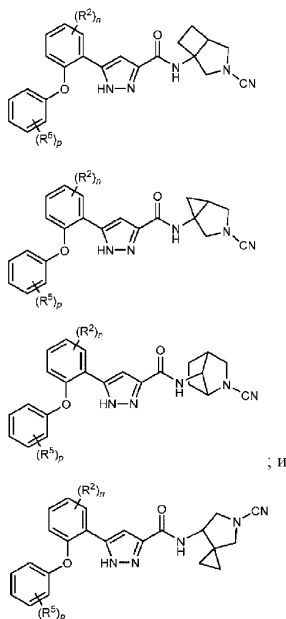
В некоторых вариантах осуществления, описание представляет соединение формулы (I-C):



I-C

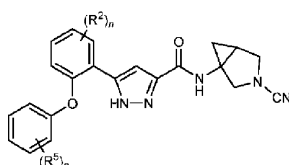
или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$ ,  $R^5$ , n, p,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединением, ингибирующим USP30, является соединение, выбранное из группы, состоящей из



где  $R^2$ ,  $R^5$ , n и p такие, как определены в отношении формулы (I) в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, имеющие значение  $IC_{50}$  примерно  $\leq 1$  мкМ (и, предпочтительно,  $\leq 0,5$  мкМ или  $\leq 0,1$  мкМ) и  $> 0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1. В некоторых вариантах осуществления, представлены соединения формулы (I-C), где  $R^2$  и  $R^5$  оба являются водородом.

В некоторых вариантах осуществления, Соединением, ингибирующим USP30, является соединение химической формулы



где  $R^2$ ,  $R^5$ , n и p такие, как определены в отношении формулы (I) в настоящем документе, или их

фармацевтически приемлемая соль, имеющие значение  $IC_{50}$  примерно  $\leq 1$  мкМ (и, предпочтительно,  $\leq 0,5$  мкМ или  $\leq 0,1$  мкМ) и  $> 0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1.

В некоторых вариантах осуществления, соединением является любое соединение, выбранное из соединений, перечисленных в табл. 1 в настоящем документе.

#### Подробное описание

Настоящее описание относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящем документе, их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, включающим их, и медицинским применениям, включающим их. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой Соединение, ингибирующее соединение USP30. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) полезны, например, в качестве аналитических инструментов и/или контрольных соединений в биологических анализах (например, соединения по любому из следующих аспектов и вариантов осуществления, которые не являются соединениями, ингибирующими USP30).

Соединения, ингибирующие USP30, полезны в развитии новых терапий для болезни Паркинсона (БП) и в способах лечения заболеваний или состояний через ингибирование USP30 (таких как БП). Паркин (Е3 убиквитин лигаза) и PINK1 (киназа) являются ключевыми регуляторами митофагии. В здоровых митохондриях, локализация PINK1 на внешней мембране митохондрии (MIM) и воздействие цитозоля ограничено быстрым импортом во внутреннюю мембрану митохондрии (MIM). После локализации на MIM, PINK1 обрабатывается несколькими протеазами, такими как пресенилин-ассоциированная ромбоидоподобная протеаза (PARL), с получением усеченной версии PINK1, которая затем разлагается протеасомой (Meissner et al., *Autophagy*. 2015, 11(9), 1484-1498). При митохондриальной деполяризации или дисфункции, PINK1 аккумулируется в MOM, привлекая и активируя Паркин через PINK 1-зависимое фосфорилирование обоих, убиквитина и Паркина. Следовательно, активированный Паркин убиквитинирует белки MOM, такие как TOMM20, запуская митофагию (Pickrell et al., *Neuron*. 2015, 85(2), 257-273). USP30 включен в MOM, где его каталитический DUB домен ориентирован в направлении цитозоля, и было показано, что он антагонизирует Паркин-опосредованное убиквитинирование общих субстратов, с последующим противостоянием Паркин-опосредованной митофагии. Генетическое выключение USP30 дает повышенное убиквитинирование нескольких субстратов Паркина с последующей повышенной митофагией. В моделях-организмах, обеднение USP30 способно спасти дефекты митофагии, вызванные патогенными мутациями Паркина, а также восстановить морфологию и функцию митохондрии и уровни дофамина. (Nakamura, et al., *Mol Biol Cell*. 2008, 19(5), 1903-1911; Bingol, et al., *Nature* 2014, 510(7505):370-5). Поэтому ингибирование USP30 соединением, описанным в настоящем документе, может представлять новую парадигму лечения БП через стимулирование митохондриального обновления.

#### Определения

Используемый в настоящем документе термин "алкил" означает замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена, включая алкильные группы с прямой цепью и алкильные группы с разветвленной цепью и которая имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления, алкил с прямой или разветвленной цепью содержит примерно 1-20 атомов углерода в основной цепи (например,  $C_1$ - $C_{20}$  для прямой цепи,  $C_2$ - $C_{20}$  для разветвленной цепи) и, альтернативно, примерно 1-10. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкил имеет примерно 1-2 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Типовые алкилены включают  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_3-$  и т.д. В некоторых вариантах осуществления, "алкиленовой цепью" является полиметиленовая группа, т.е.,  $-(CH_2)_n-$ , где  $n$  равно положительному целому числу, предпочтительно, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенной алкиленовой цепью является полиметиленовая группа, в которой один или несколько атомов водорода метилена замещены заместителем.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, имеющей одну или несколько двойных связей.

Используемый в настоящем документе термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенной алкениленовой цепью является полиметиленовая группа, содержащая, по меньшей мере, одну двойную связь, в которой один или несколько атомов водорода замещены заместителем.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, имеющей одну или несколько тройных связей.

Термин "арил" относится к кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати членов кольца, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Термин "арил" может использоваться взаимно-

заменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия "арил" относится к ароматической кольцевой системе, и типовые группы включают фенил, бифенил, нафтил, антрацил и подобные, которые могут иметь один или несколько заместителей. В объеме термина "арил", как он используется в настоящем документе, также включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими не ароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и подобные.

Термин "арилен" относится к двухвалентной арильной группе (например, фенилену).

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к циклической алкильной группе (например, моноциклической алкильной группе или бициклической алкильной группе). В некоторых вариантах осуществления "циклоалкил" относится к моноциклической C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления, "циклоалкил" относится к моноциклической C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильной группе.

Термины "галоген" или "гало" означают F, Cl, Br или I.

Термин "гетероарил" относится к группам, имеющим 5-10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 π электронов, совместно используемых в циклическом массиве; и имеющие, помимо углерода, от одного до пяти гетероатомов, где термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или сере и любую кватернизованную форму основного азота, типовые гетероарильные группы включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазоллил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термин "гетероарил", используемый в настоящем документе, также включает группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Типовые группы включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любые из которых включают кольца, которые необязательно замещены.

Термин "гетероарилен" относится к двухвалентной гетероарильной группе.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" относится к стабильным 3-7-членным моноциклическим или 7-10-членным бициклическим циклическим группам, которые являются насыщенными и имеют, помимо атомов углерода, один или несколько, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и сере, включая любую окисленную форму азота или сере и любую кватернизованную форму основного азота. Например, в насыщенном кольце, содержащем 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, сере или азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидине) или <sup>+</sup>NR (как в N-замещенном пирролидине). Гетероциклоалкильное кольцо может быть присоединено к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, который дает стабильную структуру, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термин "гетероциклоалкил" также включает группы, в которых гетероциклоалкильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такими как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находится на гетероциклоалкильном кольце.

В настоящем документе, "Соединение, ингибирующее USP30" относится к соединению, имеющему IC<sub>50</sub> примерно 1 микромоль или менее (т.е., значение IC<sub>50</sub> ≤ 1 мкМ и >0,001 мкМ) в анализе Убиквитин-Родамин 110 для USP30, как описано в примере 1 в настоящем документе. Например, USP30 ингибитором может быть соединение формулы (I), имеющее значение IC<sub>50</sub> ≤ 0,5 мкМ и >0,001 мкМ при тестировании в Биохимическом анализе из примера 1. В некоторых вариантах осуществления USP30 ингибитором является соединение формулы (I), имеющее значение IC<sub>50</sub> ≤ 0,1 мкМ и >0,001 мкМ при тестировании в Биохимическом анализе из примера 1.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям таких соединений, которые подходят для использования в фармацевтических контекстах, т.е. солям, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и соразмерны с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, у S. M. Berge, et al. подробно описаны фармацев-

тически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

Если не указано иное, все химические структуры и химические названия, указанные в настоящем документе без стереохимических характеристик, должны пониматься как включающие все стереоизомерные (например, энантиомерные или диастереомерные) формы соединения, определенного структурой или названием, а также все геометрические и конформационные изомерные формы соединения; например, R и S конфигурации для каждого стереоцентра. Если не указано иное, следует понимать, что такие структуры и названия включают стереохимически чистую форму соединения и любую смесь энантиомеров, диастереомеров, или геометрических (или конформационных) изомеров. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему описанию входят в объем настоящего описания.

Если не указано иное, следует понимать, что все химические структуры и химические названия, представленные в настоящем документе со стереохимическими характеристиками (т.е. пунктирные и клиновидные связи в химических структурах; (R)- и (S)- обозначения в химических названиях) относятся к соединению, имеющему относительную стереохимию (но не обязательно абсолютную стереохимию), указанную стереохимическими характеристиками. Если не указано иное, следует понимать, что такие структуры и названия включают энантиомерно чистую форму соединения, имеющую относительную стереохимию, указанную стереохимическими характеристиками, или любую смесь энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления энантиомеры присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления энантиомер, имеющий абсолютную стереохимию, предполагаемую стереохимическими характеристиками, присутствует по существу в энантиомерно чистой форме. В других вариантах осуществления, энантиомер, имеющий абсолютную стереохимию, противоположную стереохимии, предполагаемой стереохимическими характеристиками, присутствует по существу в энантиомерно чистой форме.

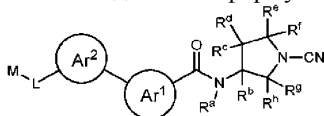
Если не указано иное, все химические структуры и химические названия, изображенные в настоящем документе со стереохимическими характеристиками (т.е. пунктирные и клиновидные связи в химических структурах; (R)- и (S)- обозначения в химических названиях) и "абсолютная" характеристика ("abs") следует понимать как относящиеся к соединению, имеющему абсолютную стереохимию, указанную стереохимическими характеристиками. Если не указано иное, следует понимать, что такие структуры и названия включают соединение в энантиомерно чистой форме или в смеси с его энантиомером. В некоторых вариантах осуществления энантиомеры присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления энантиомер, имеющий абсолютную стереохимию, указанную стереохимическими характеристиками, присутствует по существу в энантиомерно чистой форме.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный углерод, включены в объем настоящего описания.

Следует понимать, что во всем настоящем описании, если не указано иное, ссылка на соединение формулы (I) также предназначена для включения формул I-1, I-2, I-3, I-4, I-A, I-A-1, I-A-2, I-A-3, I-A-4, I-B, I-B-1, I-B-2, I-B-3, I-B-4, I-C, I-C-1, I-C-2, I-C-3, I-C-4, I-C-a, I-C-b, I-C-c, I-C-d, I-C-e, I-C-f, I-D, I-E, I-E-1, I-E-2, I-E-3, I-E-4, I-F-1, I-F-2, I-G-1, I-G-2, I-H-1, I-H-2, I-J-1, I-J-2, I-K-1, I-K-2, I-L-1, I-L-2, I-M, I-M-1, I-M-2, I-M-3 и I-M-4 и соединений таких формул, описанных в настоящем документе.

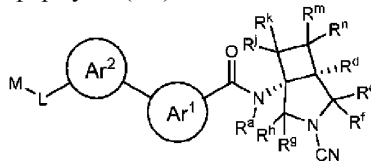
#### Соединения по описанию

В одном аспекте, описание относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , M, L,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-1):

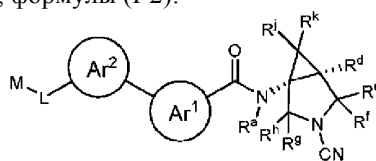


I-1

где  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , M, L,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации, и

где  $\text{R}^j$ ,  $\text{R}^k$ ,  $\text{R}^m$  и  $\text{R}^n$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкилом или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-2):

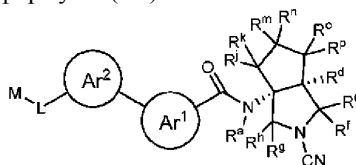


I-2

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, M, L, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I) по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-3):

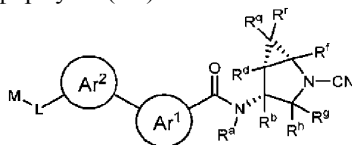


I-3

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, M, L, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> и R<sup>p</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-4):

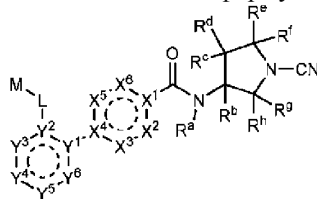


I-4

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, M, L, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-A):



I-A

или его фармацевтически приемлемой соли, где

X<sup>1</sup> является C или N;

X<sup>2</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>, насколько позволяет валентность;

X<sup>3</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>, насколько позволяет валентность;

X<sup>4</sup> является C или N;

X<sup>5</sup> является связью, CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>, насколько позволяет валентность;

X<sup>6</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>, насколько позволяет валентность;

Y<sup>1</sup> является C или N;

Y<sup>2</sup> является C или N;

Y<sup>3</sup> является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>, насколько позволяет валентность;

Y<sup>4</sup> является связью, CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>, насколько позволяет валентность;

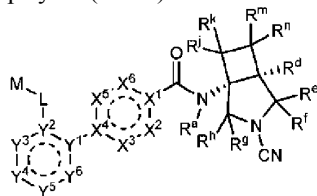
Y<sup>5</sup> является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>, насколько позволяет валентность;

Y<sup>6</sup> является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>, насколько позволяет валентность,



при условии, что кольцо, содержащее  $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5$  и  $X^6$ , является ароматическим, и что кольцо, содержащее  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5$  и  $Y^6$ , является ароматическим; и где  $L, M, R^1, R^2, R^5, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-A-1):

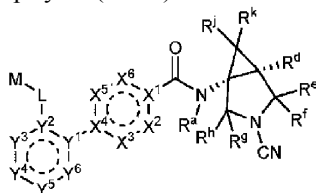


I-A-1

где  $M, L, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^j, R^k, R^m$  и  $R^n$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-A-2):

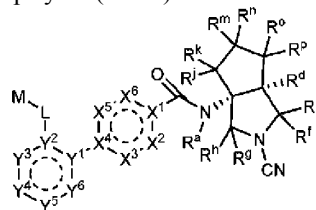


I-A-2

где  $M, L, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^j$  и  $R^k$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-A-3):

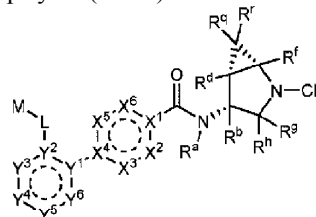


I-A-3

где  $M, L, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^j, R^k, R^m, R^n, R^o$  и  $R^p$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-A-4):



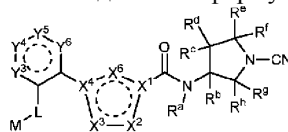
I-A-4

где  $M, L, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, R^a, R^b, R^d, R^f, R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как

определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^q$  и  $R^r$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-B):



I-B

или его фармацевтически приемлемой соли, где

$Y^3$  является CH,  $CR^2$  или N;

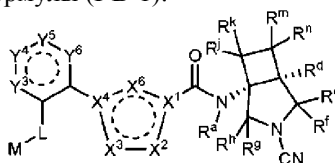
$Y^4$  является CH,  $CR^2$  или N;

$Y^5$  является CH,  $CR^2$  или N;

$Y^6$  является CH,  $CR^2$  или N и

где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ , L, M,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-B-1):

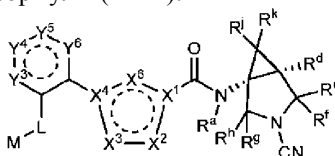


I-B-1

где M, L,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-B) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-B), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^m$  и  $R^n$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-B-2):

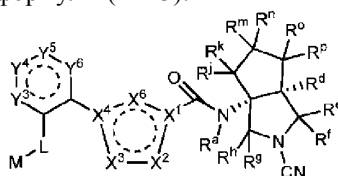


I-B-2

где M, L,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-B) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-B), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^j$  и  $R^k$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-B-3):

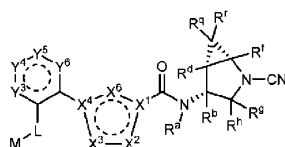


I-B-3

где M, L,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-B) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-B), по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^l$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$  и  $R^p$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-B-4):

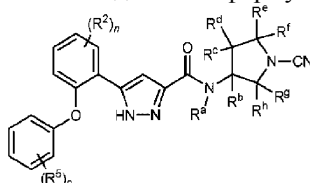


I-B-4

где M, L, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I-B) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-B), по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

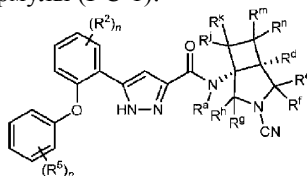
В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-C):



I-C

или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, n, p, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-C-1):

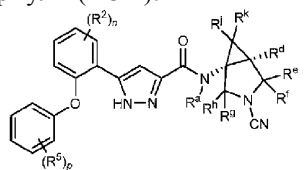


I-C-1

где R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, n, p, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup> и R<sup>n</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-C-2):

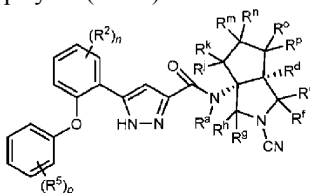


I-C-2

где R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, n, p, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации, и

где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-C-3):

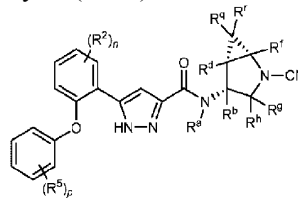


I-C-3

где R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, n, p, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$  и  $R^p$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-C-4):

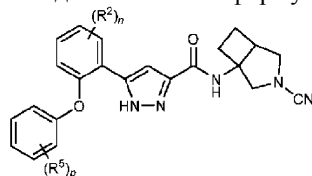


I-C-4

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации, и

где  $R^q$  и  $R^r$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

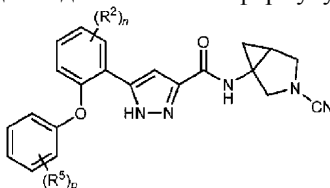
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C), или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-a):



I-C-a

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C), по-отдельности и в комбинации.

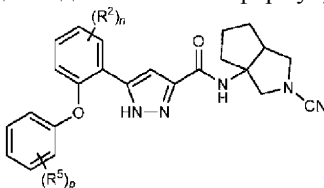
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C), или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-b):



I-C-b

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации.

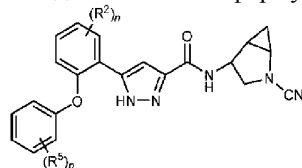
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C), или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-c):



I-C-c

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-d):

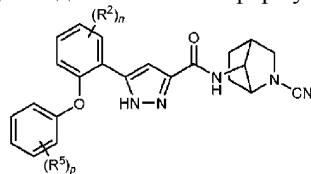


I-C-d

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C) или его

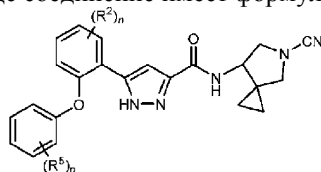
фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-e):



I-C-e

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации.

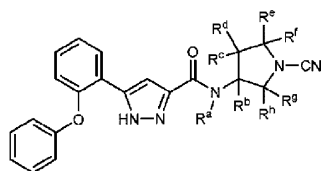
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение имеет формулу (I-C-f):



I-C-f

где  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $n$  и  $p$  все являются такими, как определены для формулы (I-C) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-C) по-отдельности и в комбинации.

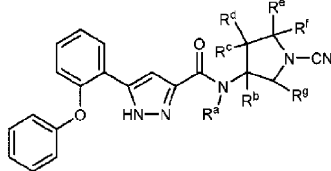
В другом аспекте, описание относится к соединению формулы (I-D):



I-D

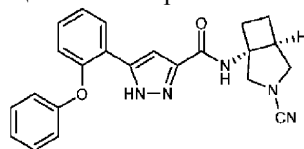
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I) по-отдельности и в комбинации.

В другом аспекте, описание относится к соединению формулы (I-E):



I-E

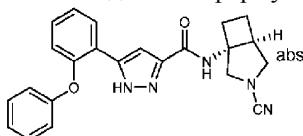
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  и  $R^g$  все являются такими, как определены для формулы (I) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I), по-отдельности и в комбинации. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-E-1):



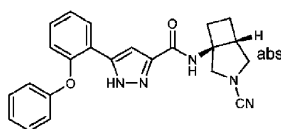
I-E-1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-1) имеет абсолютную стереохимию первого элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-1) по методике, описанной в примере 3, Стадия 6. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-1) имеет абсолютную стереохимию второго элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-1) по методике, описанной в примере 3, Стадия 6.

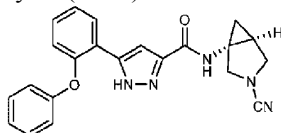
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-E-1) является:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-E-1) является



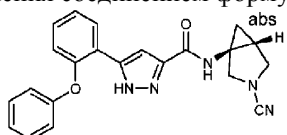
В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-E-2):



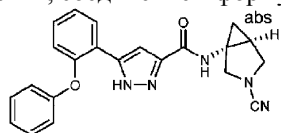
I-E-2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-2) имеет абсолютную стереохимию первого элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-2) по методике, описанной в примере 4, Стадия 6. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-2) имеет абсолютную стереохимию второго элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-2) по методике, описанной в примере 4, Стадия 6.

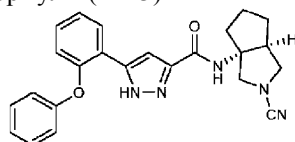
В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I-E-2) является



В некоторых вариантах осуществления, соединением формулы (I-E-2) является



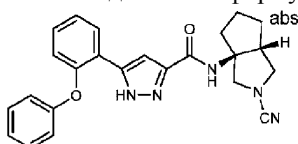
В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-E-3)



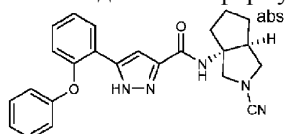
I-E-3.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-E-3) имеет абсолютную стереохимию первого элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-3) по методике, описанной в примере 2, Стадия 7. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-E-3) имеет абсолютную стереохимию второго элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-3) по методике, описанной в примере 2, Стадия 7.

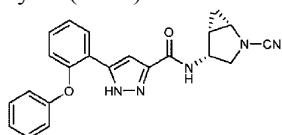
В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I-E-3) является



В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I-E-3) является



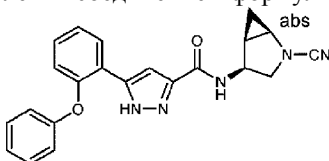
В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-E-4)



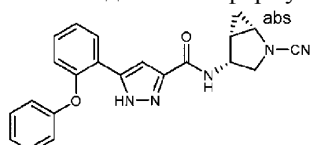
I-E-4.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-4) имеет абсолютную стереохимию первого элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-4) по методике, описанной в примере 2, Стадия 7. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-E-4) имеет абсолютную стереохимию второго элюируемого изомера при разделении рацемической смеси соединения формулы (I-E-4) по методике, описанной в примере 2, Стадия 7.

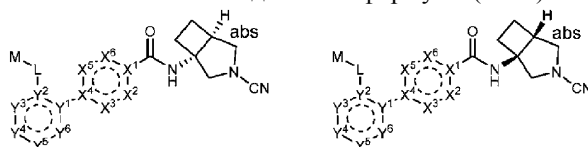
В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I-E-4) является



В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I-E-4) является



В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-F-1) или (I-F-2)



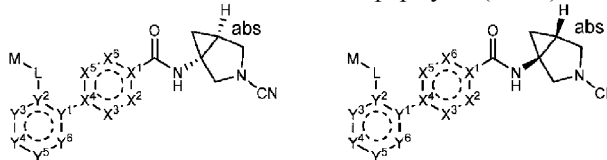
I-F-1

I-F-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ , L и M все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-F-1) и (I-F-2) присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления соединения формулы (I-F-1) или (I-F-2) присутствует в по существу энантимерно чистой форме. Соединения формулы (I-F-1) и (I-F-2) могут быть отделены друг от друга хиральной ВЭЖХ, такой как методика, описанная в примере 2, Стадия 7 или примере 3, Стадия 6.

В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-G-1) или (I-G-2)



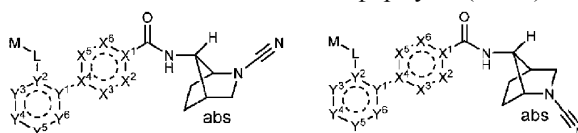
I-G-1

I-G-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ , L и M все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A) по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-G-1) и (I-G-2) присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления соединения формулы (I-G-1) или (I-G-2) присутствует в по существу энантимерно чистой форме. Соединения формулы (I-G-1) и (I-G-2) могут быть отделены друг от друга хиральной ВЭЖХ, такой как методика, описанная в примере 2, Стадия 7 или примере 4, Стадия 6.

В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-H-1) или (I-H-2)



I-H-1

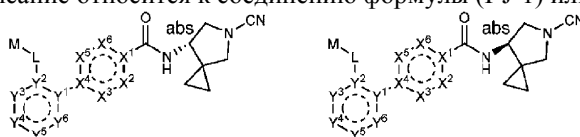
I-H-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ , L и M все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-H-1) и (I-H-2) присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления соединения формулы (I-H-1) или (I-H-2) присутствует в по существу энантимерно чистой форме. Соединения формулы (I-H-1) и (I-H-2) могут быть отде-

лены друг от друга хиральной ВЭЖХ, такой как методика, описанная в примере 2, Стадия 7.

В другом аспекте описание относится к соединению формулы (I-J-1) или (I-J-2)



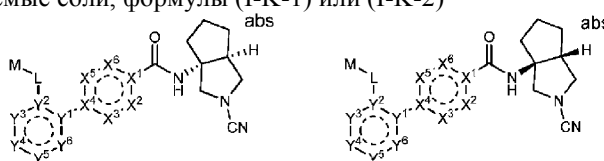
I-J-1

I-J-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ ,  $L$  и  $M$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I-J-1) и (I-J-2) присутствуют в рацемической смеси. В других вариантах осуществления, соединение формулы (I-J-1) или (I-J-2) присутствует в по существу энантимерно чистой форме. Соединения формулы (I-J-1) и (I-J-2) могут быть отделены друг от друга хиральной ВЭЖХ, такой как методика, описанная в примере 2, Стадия 7.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-K-1) или (I-K-2)

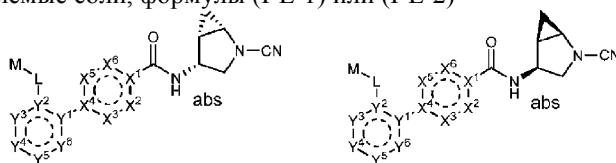


I-K-1

I-K-2

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  и  $Y^6$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-L-1) или (I-L-2)

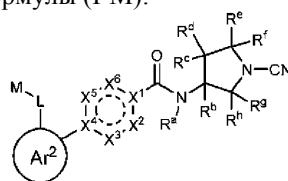


I-L-1

I-L-2

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  и  $Y^6$  все являются такими, как определены для формулы (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-A), по-отдельности и в комбинации.

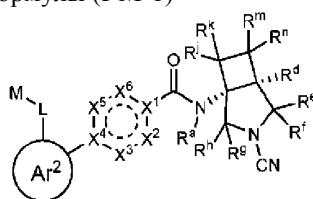
В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-M):



I-M

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I) и (I-A) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I) и (I-A), по-отдельности и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-M-1)



I-M-1

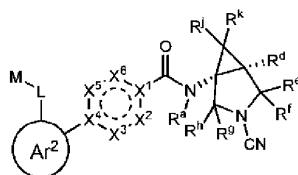
где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-M) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-M), по-



отдельности и в комбинации, и

где  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$  и  $R^n$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, формулы (I-M-2)

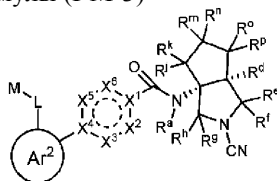


I-M-2

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-M) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-M) отдельно и в комбинации, и

где  $R^j$  и  $R^k$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-M-3)

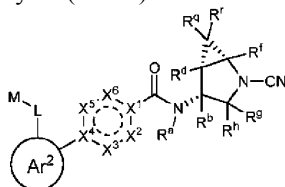


I-M-3

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-M) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-M) отдельно и в комбинации, и

где  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$  и  $R^p$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлены соединения или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-M-4)



I-M-4

где  $M$ ,  $L$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  все являются такими, как определены для формулы (I-M) выше и описаны в классах и подклассах в настоящем документе для формулы (I-M) отдельно и в комбинации, и

где  $R^q$  и  $R^r$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3) или (I-4), или его фармацевтически приемлемой соли, где  $Ar^1$  независимо является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, где указанный фенилен или гетероарилен замещен  $m$   $R^1$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является фениленом, замещенным  $m$   $R^1$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является фениленом, замещенным 1-2  $R^1$  группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  галоалкила и  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является фениленом. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является 5-6-членным гетероариленом, замещенным  $m$   $R^1$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является 5-6-членным гетероариленом, замещенным 1-2  $R^1$  группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  галоалкила и  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является 5-членным гетероариленом, замещенным  $m$   $R^1$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является пиразолом. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является тиазолом. В некоторых вариантах осуществления  $Ar^1$  является 6-членным гетероариленом, замещенным  $m$   $R^1$  группами.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2),



$S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7C(O)NR^8R^9$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7S(O)_2NR^8R^9$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $C(O)OR^7$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $C(O)OR^6$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $OC(O)R^7$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $OC(O)R^6$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7C(O)OR^8$  или  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7S(O)_2R^8$ . В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  независимо является гало, циано, гидроксилом,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкилом и  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом. В некоторых вариантах осуществления каждый случай  $R^1$  независимо является галогеном (например, фтором, хлором, бромом или йодом). В некоторых вариантах осуществления каждый случай  $R^1$  является фтором. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является циано. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является  $C_1-C_6$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является  $C_1-C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является  $C_1-C_6$  галоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^1$  является  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  независимо является гало, циано, гидроксилом,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкилом и  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  независимо является галогеном (например, фтором, хлором, бромом или йодом). В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является фтором. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является циано. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является  $C_1-C_6$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является  $C_1-C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является  $C_1-C_6$  галоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^2$  является  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  независимо является гало, циано, гидроксилом,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкилом и  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом. В некоторых вариантах осуществления каждый случай  $R^5$  независимо является галогеном (например, фтором, хлором, бромом или йодом). В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является фтором. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является циано. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является  $C_1-C_6$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является  $C_1-C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является  $C_1-C_6$  галоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый случай  $R^5$  является  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4), или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^3$  является H,  $C_1-C_6$  алкилом или  $C_1-C_6$  галоалкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  является H. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  является  $C_1-C_6$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  является  $C_1-C_6$  галоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4), или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $R^4$  независимо является H,  $C_1-C_6$  алкилом или  $C_1-C_6$  галоалкилом или две  $R^4$  группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  является H. В некоторых вариантах осуществления две  $R^4$  группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две  $R^4$  группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-C-3), (I-C-4), (I-C-a), (I-C-b), (I-C-c), (I-C-d), (I-C-e), (I-C-f), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $R^6$  является 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом, где указанный гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, оксо,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  галоалкилом,  $C_1-C_6$  гидроксипалкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкокси,  $C_1-C_6$  алкенилом,  $C_2-C_6$  алкинилом, 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом, 3-8-членным циклоалкилом,  $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-OC(O)R^{10}$ ,  $-OS(O)_2R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-OC(O)OR^{10}$ ,  $-OS(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен-

$R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$ алкенилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$  и  $-C_1-C_6$ алкенилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо является необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый  $R^6$  независимо является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый  $R^6$  независимо является необязательно замещенным 6-10-членным арилом. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо является необязательно замещенным 3-8-членным циклоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-C-3), (I-C-4), (I-C-a), (I-C-b), (I-C-c), (I-C-d), (I-C-e), (I-C-f), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо является водородом или  $C_1-C_6$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо является водородом.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-C-3), (I-C-4), (I-C-a), (I-C-b), (I-C-c), (I-C-d), (I-C-e), (I-C-f), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо является водородом,  $C_1-C_6$  алкилом, 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо является водородом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3) или (I-4), или его фармацевтически приемлемой соли, где  $m$  равно 0-4 (т.е.,  $m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 4. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-C-3), (I-C-4), (I-C-a), (I-C-b), (I-C-c), (I-C-d), (I-C-e), (I-C-f), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $n$  равно 0-4 (т.е.,  $n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 4. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-C-3), (I-C-4), (I-C-a), (I-C-b), (I-C-c), (I-C-d), (I-C-e), (I-C-f), (I-F-1), (I-F-2), (I-G-1), (I-G-2), (I-H-1), (I-H-2), (I-J-1), (I-J-2), (I-K-1), (I-K-2), (I-L-1), (I-L-2), (I-M), (I-M-1), (I-M-2), (I-M-3) или (I-M-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $p$  равно 0-4 (т.е.,  $p$  равно 0, 1, 2, 3 или 4). В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 4. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  и  $r$  оба являются 0. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  и  $n$  оба являются 0. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  и  $p$  оба являются 0. В некоторых вариантах осуществления,  $m$ ,  $n$  и  $p$  являются 0. В некоторых вариантах осуществления,  $m$  и  $p$  являются 0 и  $r$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) или (I-M) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_1-C_4$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная  $C_1-C_4$  алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1-C_3$  алкила и  $C_1-C_3$  галоалкила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_1-C_4$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_1$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_3$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^a$  и  $R^b$  образуют  $C_4$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) или (I-M) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_2$  алки-











$R^a, R^b, R^c, R^d, R^f$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом; или

(xv)  $R^g$  и  $R^h$  вместе образуют =O; и  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e$  и  $R^f$  каждый является водородом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) или (I-M) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  определены следующим образом:

(ii)  $R^a$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^b, R^c, R^d, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(iv)  $R^b$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_3$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(vii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил; и  $R^a, R^b, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(viii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе образуют =O; и  $R^a, R^b, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(ix)  $R^c$  и  $R^e$  образуют  $C_1$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^b, R^d, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(x)  $R^c$  и  $R^g$  образуют  $C_1-C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^b, R^d, R^e, R^f$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(xi)  $R^e$  и  $R$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членным гетероциклоалкил; и  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом; или

(xiii)  $R^e$  и  $R^g$  образуют  $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^f$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом; или

(xv)  $R^g$  и  $R^h$  вместе образуют =O; и  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e$  и  $R^f$  каждый является водородом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E) или (I-M) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  определены следующим образом:

(ii)  $R^a$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^b, R^c, R^d, R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

(iv)  $R^b$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^e, R^d, R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

(vii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил; и  $R^a, R^b, R^e, R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

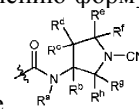
(x)  $R^c$  и  $R^g$  образуют  $C_1-C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^b, R^d, R^e$  и  $R^f$  каждый является водородом; или

(xi)  $R^e$  и  $R^f$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членный гетероциклоалкил; и  $R^a, R^b, R^c, R^d$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

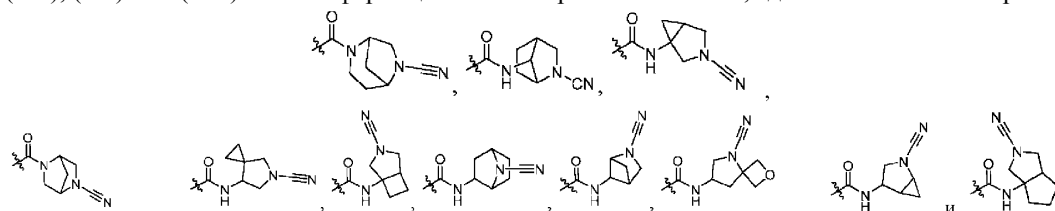
(xiii)  $R^e$  и  $R^g$  образуют  $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a, R^b, R^c, R^d$  и  $R^f$  каждый независимо является водородом.

В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I), (I-A), (I-B),

(I-C), (I-D), (I-E) или (I-M) или его фармацевтически приемлемой соли, где



выбирают из



В некоторых вариантах осуществления является .

В некоторых вариантах осуществления является .

В некоторых вариантах осуществления, является .

В некоторых вариантах осуществления является .







В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3) или (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $Y^3$  является  $CH$ ;  $Y^4$  является  $N$ ;  $Y^5$  является  $CH$ ; и  $Y^6$  является  $CH$ .

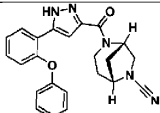
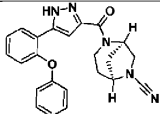
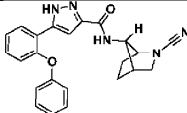
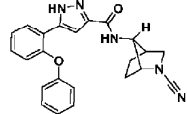
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3) или (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $Y^3$  является  $CH$ ;  $Y^4$  является  $CH$ ;  $Y^5$  является  $N$ ; и  $Y^6$  является  $CH$ .

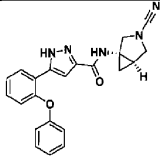
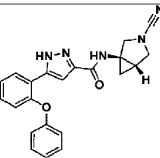
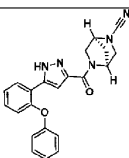
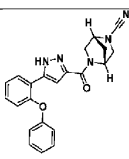
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению формулы (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3) или (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $Y^3$  является  $CH$ ;  $Y^4$  является  $CH$ ;  $Y^5$  является  $CH$ ; и  $Y^6$  является  $N$ .

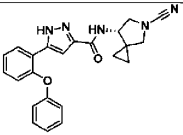
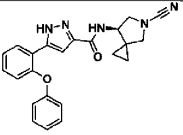
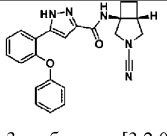
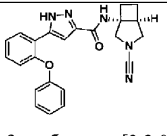
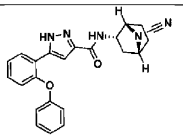
В некоторых вариантах осуществления описание относится к соединению, представленному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, то есть Соединению, ингибирующему USP30, имеющему значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ и  $>0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1.

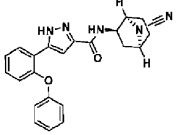
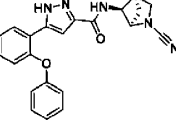
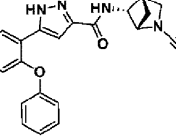
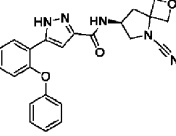
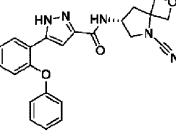
В другом аспекте, описание относится к соединению, выбранному из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. Каждую пару соединений, перечисленных в табл. 1 (т.е., соединения 1-a и 1-b, соединения 2-a и 2-b, и т.д.) получают в виде рацемической смеси и затем разделяют хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 2, Стадия 7, или подобным способом, с получением отдельных соединений в по существу энантиомерно чистой форме. Для каждой пары соединений первое соединение (т.е., соединения 1-a, 2-a, и т.д.) является первым элюируемым изомером, и второе соединение (т.е., соединения 1-b, 2-b, и т.д.) является вторым элюируемым изомером. Стереохимические характеристики отражают относительную стереохимию каждого соединения. Абсолютная стереохимия каждого соединения была задана произвольно. В некоторых вариантах осуществления соединение, выбранное из табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, присутствует в рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, выбранное из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, присутствует в по существу энантиомерно чистой форме.

Таблица 1. Соединения по описанию

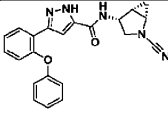
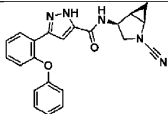
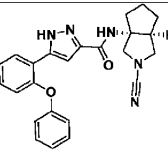
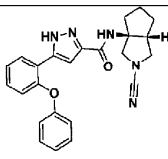
Номер соединения	Структура соединения и химическое наименование
1-a	 <p>(1S,5R)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабцикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил</p>
1-b	 <p>(1R,5S)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабцикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил</p>
2-a	 <p>N-((1S,4S,7S)-2-циано-2-азабцикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
2-b	 <p>N-((1R,4R,7R)-2-циано-2-азабцикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

3-a	 <p>N-((1S, 5R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
3-b	 <p>N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
4-a	 <p>(1S,4S)-5-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонитрил</p>
4-b	 <p>(1R,4R)-5-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонитрил</p>

5-a	 <p>(S)-N-(5-циано-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
5-b	 <p>(R)-N-(5-циано-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
6-a	 <p>N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
6-b	 <p>N-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
7-a	 <p>N-((1S,2S,4R)-7-циано-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

7-b	 <p>N-((1R,2R,4S)-7-циано-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
8-a	 <p>N-[(1R,4R,5S)-2-циано-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил]-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
8-b	 <p>N-((1S,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
9-a	 <p>(S)-N-(5-циано-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
9-b	 <p>(R)-N-(5-циано-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>

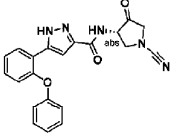
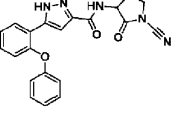
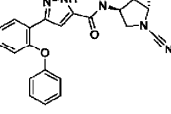
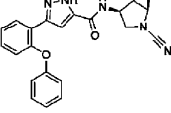
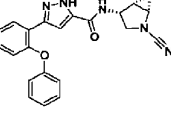


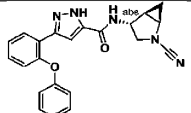
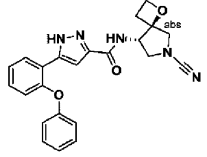
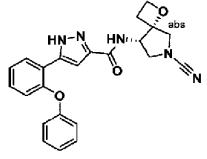
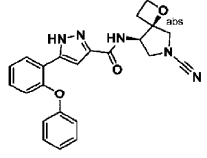
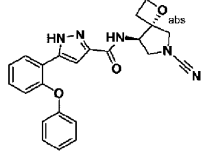
13-a	 <p>N-((1S,4R,5S)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
13-b	 <p>N-((1R,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
20-a	 <p>N-((3aR,6aS)-2-цианогексагидроиндол[1,2-b]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
20-b	 <p>N-((3aS,6aR)-2-цианогексагидроиндол[1,2-b]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

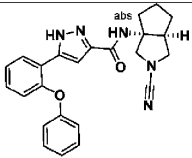
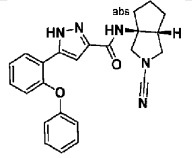
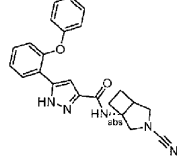
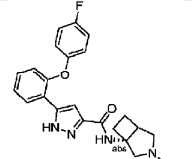
В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из табл. 2, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в рацемической смеси с его энантиомером. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в по существу энантиомерно чистой форме.

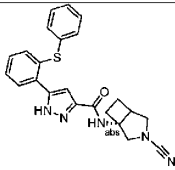
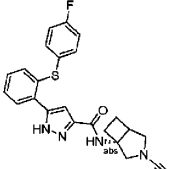
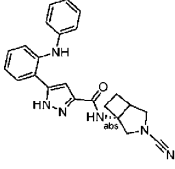
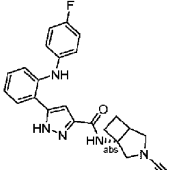
В другом аспекте изобретение относится к энантиомеру соединения, выбранному из табл. 2, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления энантиомер или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления энантиомер или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в по существу энантиомерно чистой форме.

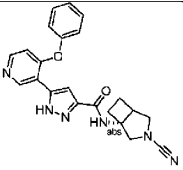
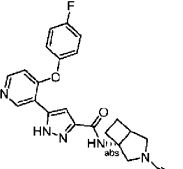
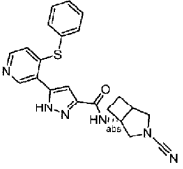
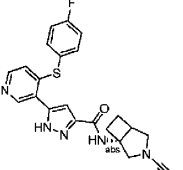
Таблица 2. Соединения по описанию

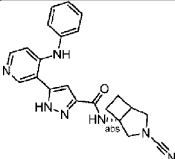
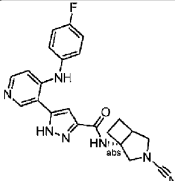
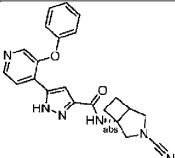
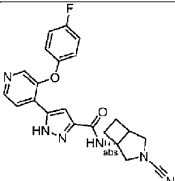
Номер соединения	Структура соединения и химическое наименование
10	 <p>(S)-N-(1-циано-4-оксопирролидин-3-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
11	 <p>N-(1-циано-2-оксопирролидин-3-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
12	 <p>N-((1S,4S,5S)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
13	 <p>N-((1R,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
14	 <p>N-((1S,4R,5S)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>

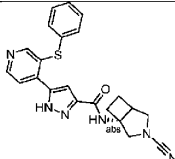
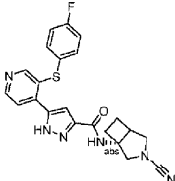
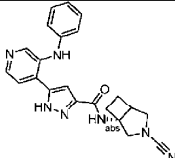
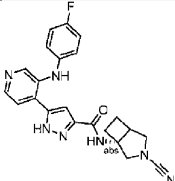
15	 <p>N-((1R,4R,5R)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
16	 <p>N-((1S,8S)-6-циано-1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-8-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
17	 <p>N-((4R,8S)-6-циано-1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-8-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
18	 <p>N-((4S,8R)-6-циано-1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-8-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
19	 <p>N-((4R,8R)-6-циано-1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-8-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

20	 <p>N-((3aR,6aS)-2-цианогексагидроциклопента[с]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
21	 <p>N-((3aS,6aR)-2-цианогексагидроциклопента[с]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
22	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
23	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(4-фторфеноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

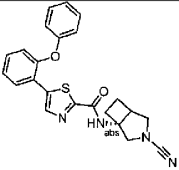
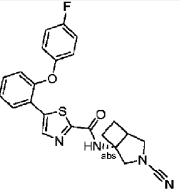
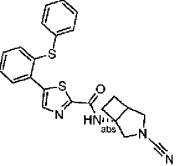
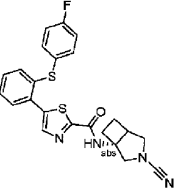
24	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
25	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)тио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
26	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
27	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)амино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

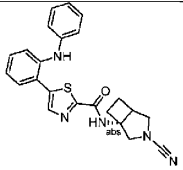
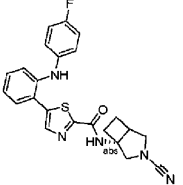
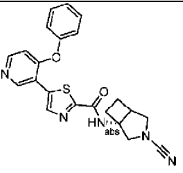
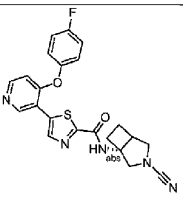
28	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
29	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
30	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
31	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-((4-фторфенил)тио)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

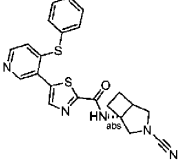
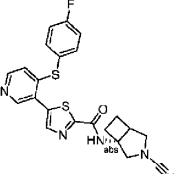
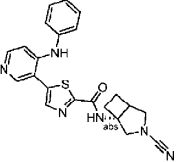
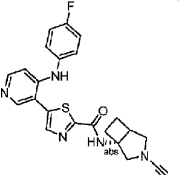
32	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
33	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
34	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
35	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(4-фторфенокси)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

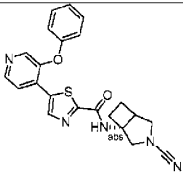
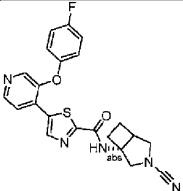
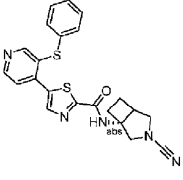
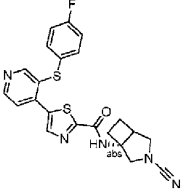
36	 <p data-bbox="606 358 1101 425">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
37	 <p data-bbox="606 627 1101 694">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
38	 <p data-bbox="606 873 1101 940">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
39	 <p data-bbox="606 1142 1101 1209">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

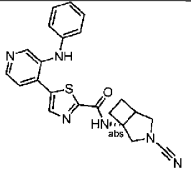
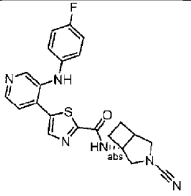
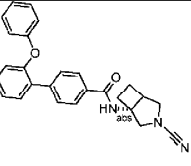
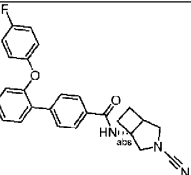


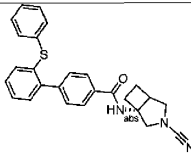
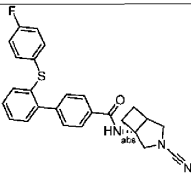
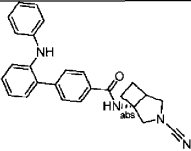
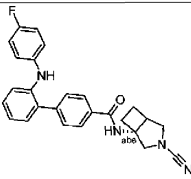
40	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
41	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(4-фторфенокси)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
42	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
43	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)тио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>

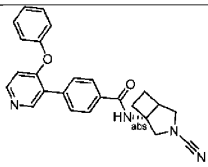
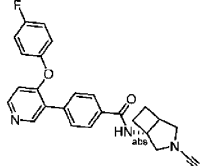
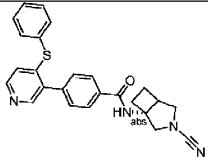
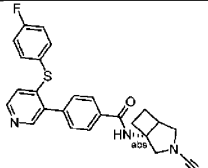
44	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
45	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)амино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
46	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
47	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

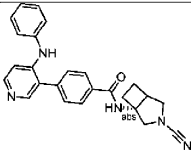
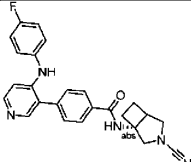
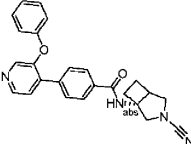
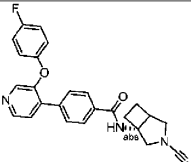
48	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
49	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенилтио)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
50	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
51	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

52	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
53	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(4-фторфеноксипиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
54	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
55	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

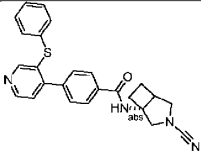
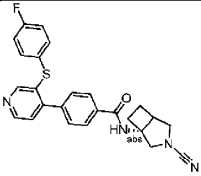
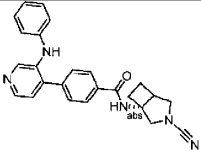
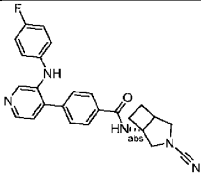
56	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
57	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(3-(4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
58	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
59	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>

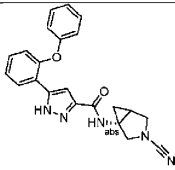
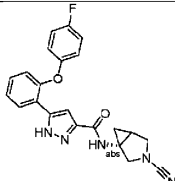
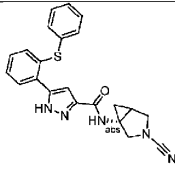
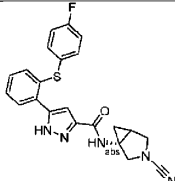
60	 <p data-bbox="550 353 1171 414">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-(фенилтио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
61	 <p data-bbox="550 604 1171 665">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-((4-фторфенилтио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
62	 <p data-bbox="550 840 1171 900">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-(фениламино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
63	 <p data-bbox="550 1097 1171 1158">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-2'-((4-фторфенил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>

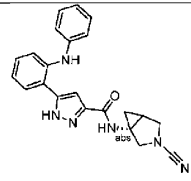
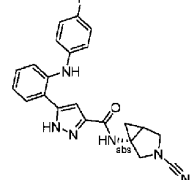
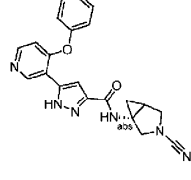
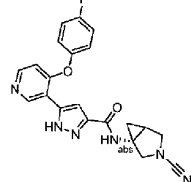
64	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-феноксипиридин-3-ил)бензамид</p>
65	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)бензамид</p>
66	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)бензамид</p>
67	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-(4-фторфенилтио)пиридин-3-ил)бензамид</p>

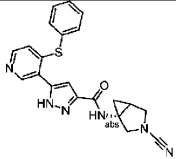
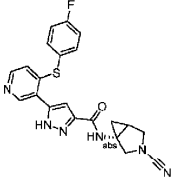
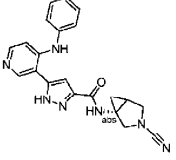
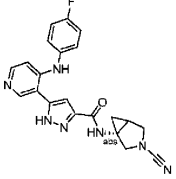
68	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)бензамид</p>
69	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)бензамид</p>
70	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-феноксипиридин-4-ил)бензамид</p>
71	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-(4-фторфенокси)пиридин-4-ил)бензамид</p>

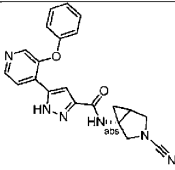
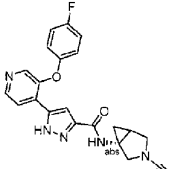
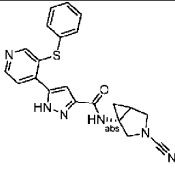
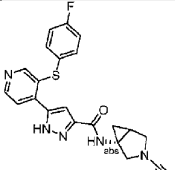


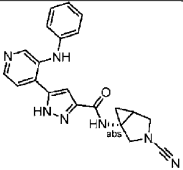
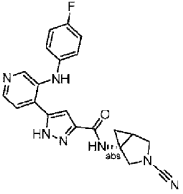
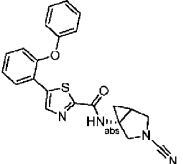
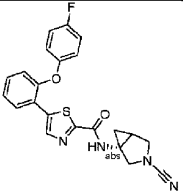
72	 <p data-bbox="620 353 1102 421">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)бензамид</p>
73	 <p data-bbox="620 611 1102 678">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)бензамид</p>
74	 <p data-bbox="620 846 1102 913">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)бензамид</p>
75	 <p data-bbox="620 1104 1102 1171">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-4-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)бензамид</p>

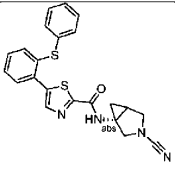
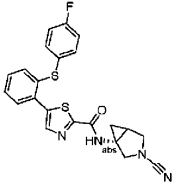
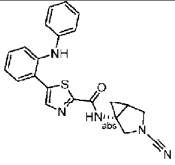
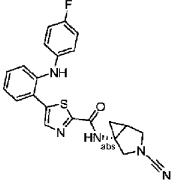
76	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
77	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(4-фторфеноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
78	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
79	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)тио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

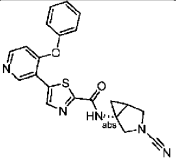
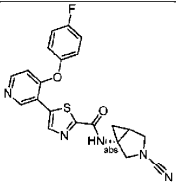
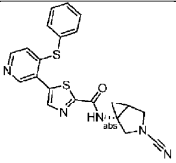
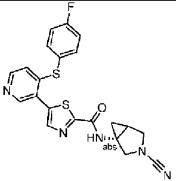
80	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
81	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-((4-фторфенил)амино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
82	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
83	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

84	 <p data-bbox="630 358 1093 414">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
85	 <p data-bbox="614 616 1109 672">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)тио)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
86	 <p data-bbox="614 851 1109 907">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
87	 <p data-bbox="598 1108 1125 1164">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>

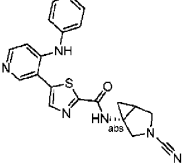
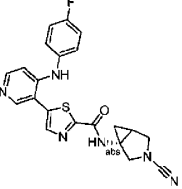
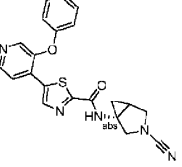
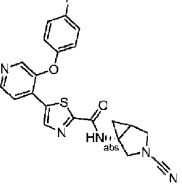
88	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
89	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(4-фторфеноксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
90	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
91	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

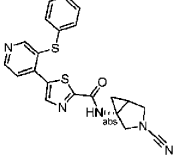
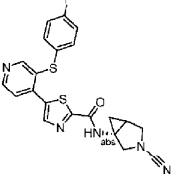
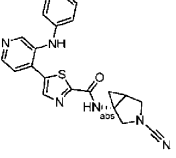
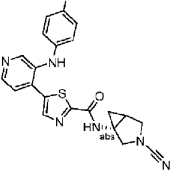
92	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
93	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
94	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
95	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(4-фторфенокси)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>

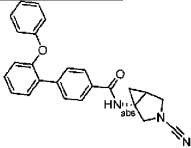
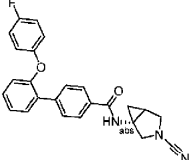
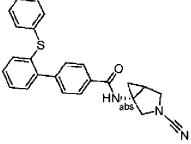
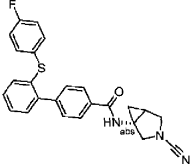
96	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
97	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(4-фторфенилтио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
98	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
99	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-(4-фторфенил)амино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>

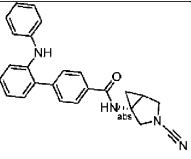
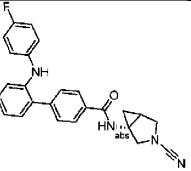
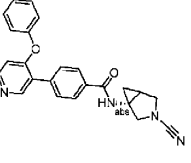
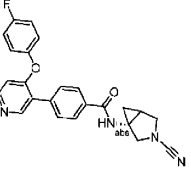
100	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
101	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
102	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-фенилтиопиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
103	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)тиопиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

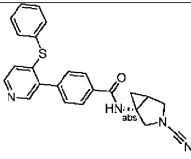
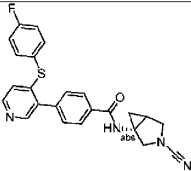
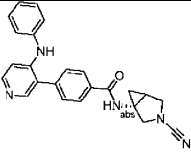
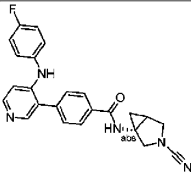


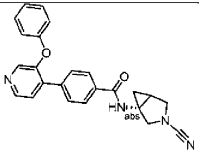
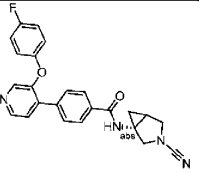
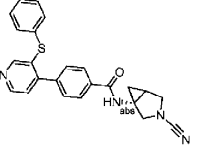
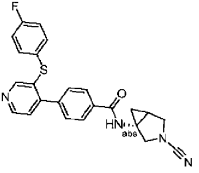
104	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
105	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
106	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
107	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(4-фторфенокси)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

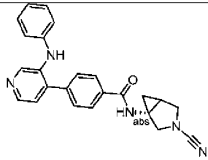
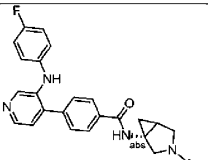
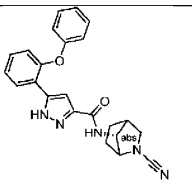
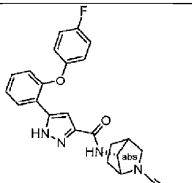
108	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
109	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(4-фторфенилтио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
110	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
111	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(3-(4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

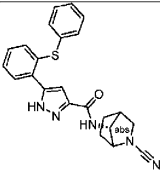
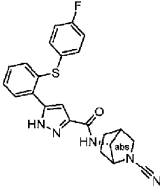
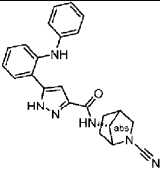
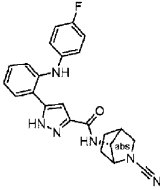
112	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
113	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
114	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-(фенилтио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
115	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-((4-фторфенил)тио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>

116	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-(фениламино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
117	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2'-((4-фторфенил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
118	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-феноксипиридин-3-ил)бензамид</p>
119	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)бензамид</p>

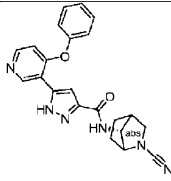
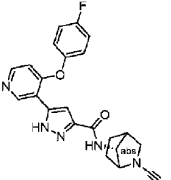
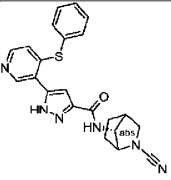
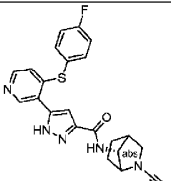
120	 <p data-bbox="606 353 1101 414">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)бензамид</p>
121	 <p data-bbox="606 604 1101 667">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-(4-фторфенил)тио)пиридин-3-ил)бензамид</p>
122	 <p data-bbox="606 840 1101 900">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)бензамид</p>
123	 <p data-bbox="606 1093 1101 1153">N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)бензамид</p>

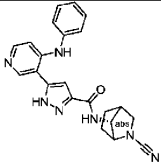
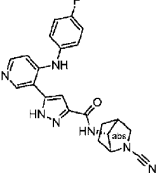
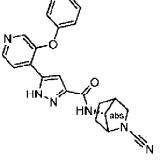
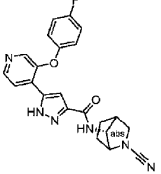
124	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-феноксипиридин-4-ил)бензамид</p>
125	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-(4-фторфеноксипиридин-4-ил)бензамид</p>
126	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)бензамид</p>
127	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)бензамид</p>

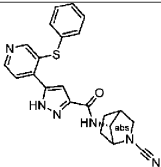
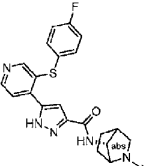
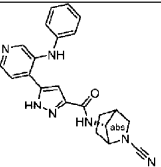
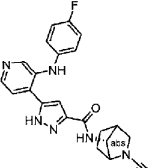
128	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)бензамид</p>
129	 <p>N-((1R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-4-(3-(4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)бензамид</p>
130	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
131	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(4-фторфеноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

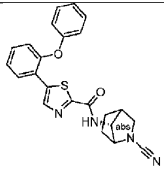
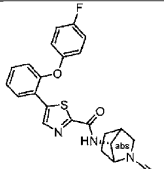
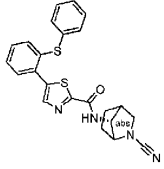
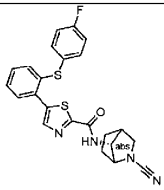
132	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
133	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-((4-фторфенил)тио)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
134	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
135	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-((4-фторфенил)амино)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

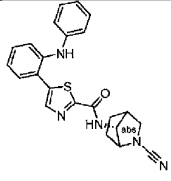
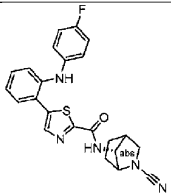
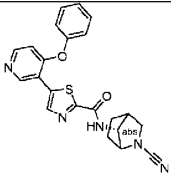
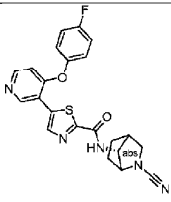


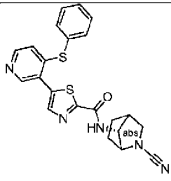
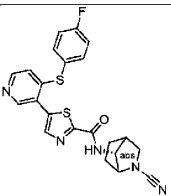
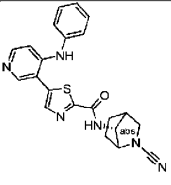
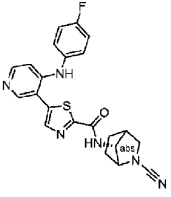
136	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
137	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
138	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
139	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-((4-фторфенил)тио)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>

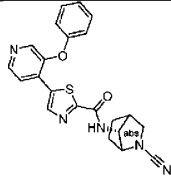
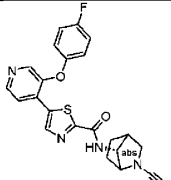
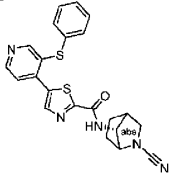
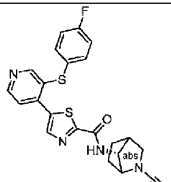
140	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
141	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
142	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
143	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(4-фторфенокси)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

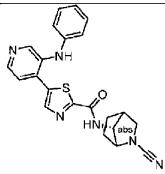
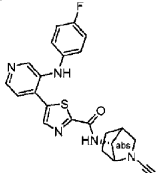
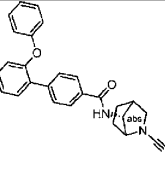
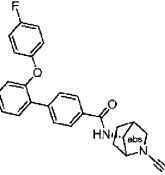
144	 <p data-bbox="628 367 1094 427">N-((7R)-2-циано-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
145	 <p data-bbox="612 631 1110 692">N-((7R)-2-циано-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
146	 <p data-bbox="619 882 1104 943">N-((7R)-2-циано-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
147	 <p data-bbox="596 1146 1126 1207">N-((7R)-2-циано-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

148	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
149	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(4-фторфеноксифенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
150	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(фенилтио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
151	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-((4-фторфенил)тио)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>

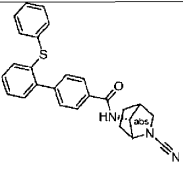
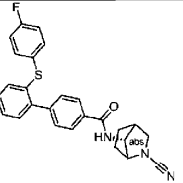
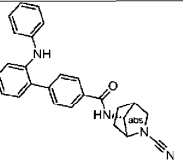
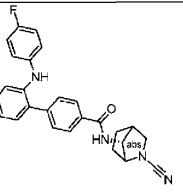
152	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-(фениламино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
153	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-((4-фторфенил)амино)фенил)тиазол-2-карбоксамид</p>
154	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-феноксипиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
155	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

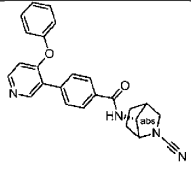
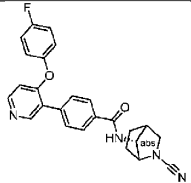
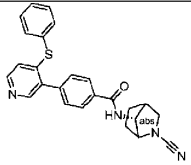
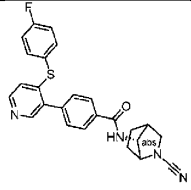
156	 <p data-bbox="619 376 1104 436">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
157	 <p data-bbox="619 651 1104 712">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(4-фторфенилтио)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
158	 <p data-bbox="619 909 1104 969">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(фениламино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
159	 <p data-bbox="619 1182 1104 1243">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

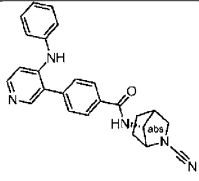
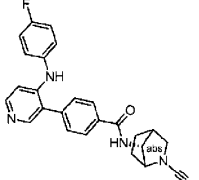
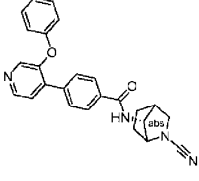
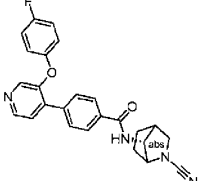
160	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-феноксипиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
161	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(4-фторфеноксипиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
162	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
163	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>

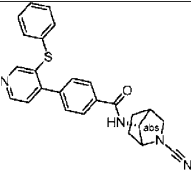
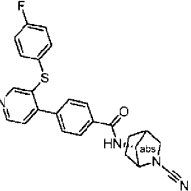
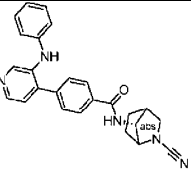
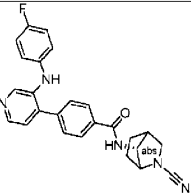
164	 <p data-bbox="624 369 1098 427">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
165	 <p data-bbox="608 633 1114 692">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид</p>
166	 <p data-bbox="571 878 1150 936">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
167	 <p data-bbox="555 1137 1166 1196">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>



168	 <p data-bbox="542 358 1173 425">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-(фенилтио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
169	 <p data-bbox="542 616 1173 694">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-((4-фторфенил)тио)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
170	 <p data-bbox="542 862 1173 929">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-(фениламино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>
171	 <p data-bbox="542 1131 1173 1198">N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2'-((4-фторфенил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид</p>

172	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-феноксипиридин-3-ил)бензамид</p>
173	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-(4-фторфеноксипиридин-3-ил)бензамид</p>
174	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-(фенилтио)пиридин-3-ил)бензамид</p>
175	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-(4-фторфенилтио)пиридин-3-ил)бензамид</p>

176	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-фениламино)пиридин-3-ил)бензамид</p>
177	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(4-(4-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)бензамид</p>
178	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-феноксипиридин-4-ил)бензамид</p>
179	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-(4-фторфенокси)пиридин-4-ил)бензамид</p>

180	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-(фенилтио)пиридин-4-ил)бензамид</p>
181	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-((4-фторфенил)тио)пиридин-4-ил)бензамид</p>
182	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-(фениламино)пиридин-4-ил)бензамид</p>
183	 <p>N-((7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-4-(3-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)бензамид</p>

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, представлено в несольевой форме. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, представлено в виде фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее описание относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, полученным способом, включающим: получение соединения настоящего описания в виде смеси стереоизомеров; разделение стереоизомеров хиральной ВЭЖХ в соответствии с методикой, описанной в примере 2, Стадия 7; выделение одного или нескольких стереоизомеров, которые являются соединениями, ингибирующими USP30, имеющими значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1; и, необязательно, обработка выделенного стереоизомера кислотой или основанием с получением его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения является 1 элюируемым изомером. В некоторых вариантах осуществления соединения является 2 элюируемым изомером. В некоторых вариантах осуществления, соединения является 3 элюируемым изомером. В некоторых вариантах осуществления соединения является 4 элюируемым изомером. В некоторых вариантах осуществления соединения является 5, 6, 7 или 8 элюируемым изомером.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой солью является Соединение, ингибирующее USP30, имеющее значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1. В некоторых вариантах осуществления значения  $IC_{50}$  составляет  $\leq 0,1$  мкМ.

#### Фармацевтические композиции и способы введения

Описание также относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, представленных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для использования в способе лечения нейродегенеративного расстройства, такого как бо-

лезнь Паркинсона.

Соединения и фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно вводить с помощью любого способа введения терапевтических агентов в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть представлены в стандартной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть представлены в пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть представлены в твердой пероральной дозированной форме, такой как таблетка, капсула, порошок или облатка.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия. Например, пероральные дозированные формы (например, таблетки) могут быть приготовлены путем сухого смешивания или сухого гранулирования. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать от примерно 0,1 до примерно 99%, от примерно 5 до примерно 90% или от примерно 1 до примерно 20% соединения или фармацевтически приемлемой соли по массе или объему. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, могут включать один или несколько фармацевтических эксципиентов, таких как наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, глйданты, антиадгезивы, антистатики, поверхностно-активные вещества или стабилизирующие добавки. Подходящие твердые носители известны в данной области техники, например карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. Для некоторых лекарственных средств, присутствие таких добавок способствует стабильности и диспергируемости агента в растворе. Подходящие, но не ограничивающие примеры стабилизирующих добавок включают аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, карбоновые кислоты и их соли и полилизин. В некоторых вариантах осуществления, стабилизирующими добавками являются аравийская камедь, желатин и метилцеллюлоза. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов получения различных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать соединение или фармацевтически приемлемую соль в по существу чистой форме, например, по меньшей мере, на 60% чистой, более предпочтительно по меньшей мере на 75% чистой, предпочтительно по меньшей мере на 85% чистой и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98% чистой (мас./мас).

Соединения и фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, обычно вводят в терапевтически эффективном количестве (например, количестве, имеющем подходящий благоприятный терапевтический индекс). Количество и частота введения будут регулироваться в соответствии с заключением лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, пол, состояние и масса тела пациента, а также тяжесть медицинского состояния, подлежащего лечению; способ введения; функция почек или печени пациента; и конкретное используемое соединение или фармацевтически приемлемая соль. Врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области техники может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки развития состояния. Для удобства общая суточная доза может быть разделена и вводиться порциями в течение дня по мере необходимости.

#### **Применение соединений, описанных в настоящем документе**

В настоящем описании также представлены варианты использования соединения формулы (I). Соединения формулы (I) полезны в медицине. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, являются ингибиторами USP30. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, такое ингибирование USP30 может обеспечить лечение симптомов и/или основных причин заболеваний или состояний, связанных с активностью USP30. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы USP30 можно использовать для лечения нейродегенеративных и неврологических заболеваний или состояний, таких как болезнь Паркинсона.

В настоящем документе представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с убиквитин-специфической протеазой (например, USP30), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, заболеванием или расстройством, связанным с убиквитин-специфической протеазой (например, USP30), является нейродегенеративное заболевание или расстройство (например, болезнь Паркинсона).

В настоящем описании также представлены способы ингибирования убиквитин-специфической протеазы (например, USP30) у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, представленных в настоящем документе.

В настоящем описании также представлены способы лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства (например, болезни Паркинсона) у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, представленных

в настоящем документе.

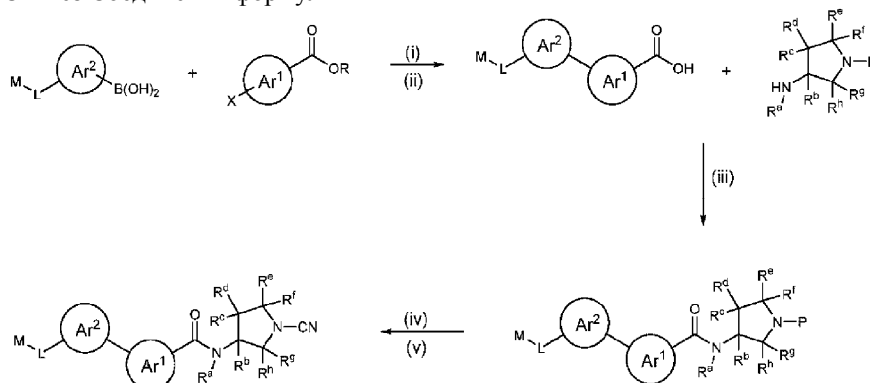
В настоящем описании также предлагаются соединения для использования в способе ингибирования убиквитин-специфической протеазы (например, USP30) у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее описание представляет соединения для применения в способе лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства (например, болезни Паркинсона) у пациента, нуждающегося в этом.

#### Синтез соединений, описанных в настоящем документе

Соединения и фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, которые частично изложены следующими схемами синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами химии. Защитными группами манипулируют согласно стандартным методам органического синтеза (T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с применением способов, которые очевидны специалистам в данной области техники.

В общем, соединения формулы (I) могут быть синтезированы способами, представленными на схеме 1, с помощью конкретных методик, обсуждаемых в примерах 2-4, и/или способами, известными специалистам в данной области техники. Исходные материалы для синтеза, описанного на схеме 1, коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Схема 1. Синтез Соединения формулы I

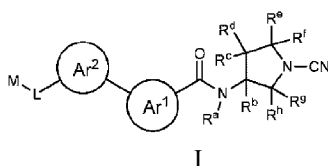


(i) катализатор перекрестного сочетания (например, XPhos-Pd), основание (например,  $K_3PO_4$ ), растворитель (например, диоксан,  $H_2O$ ) (X является уходящей группой, например, Br; R является алкильной группой, например, Me); (ii) Основание (например, LiOH), растворитель (например, ТГФ,  $H_2O$ ); (iii) агент сочетания амида (например, ГАТУ), основание (например, ДИЭА), растворитель (например, ДМФА) (P является защитной группой, например, Boc); (iv) условия снятия защиты (например, кислота, например,  $CF_3COOH$ ), растворитель (например,  $CH_2Cl_2$ ); (v) агент цианирования (например, BrCN), основание (например,  $NaHCO_3$ ).

#### Типовые варианты осуществления

Следующие пронумерованные варианты осуществления, хотя и являются неограничивающими, являются типовыми для определенных аспектов описания:

##### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

$Ar^1$  является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, где указанный фенилен или гетероарилен замещен m  $R^1$  группами;

$Ar^2$  является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, где указанный фенилен или гетероарилен замещен n  $R^2$  группами;

L является -O-, -S-,  $-NR^3$ -,  $-C(R^4)_2$ - или  $-S(O)_2$ -;

M является 3-6-членным циклоалкилом, фенилом или 5-6-членным гетероарилем, где указанный циклоалкил, фенил или гетероарил замещен p  $R^5$  группами;

каждый случай  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  независимо является галогеном, циано,  $NO_2$ , оксо, гидроксилем,  $-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  галоалкилом,  $C_1-C_6$  гидроксилалкилом,  $-C_1-C_6$  алкилен- $R^6$ ,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкокси,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^6R^7$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7R^8$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $C(O)NR^6R^7$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $C(O)NR^7R^8$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7C(O)R^6$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7C(O)R^8$ ,  $-C_0-C_3$  алкилен- $NR^7S(O)_2R^6$ ,  $-C_0-C_3$

алкилен-C(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-SR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup> или -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом;

каждый R<sup>4</sup> независимо является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом или две R<sup>4</sup> группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый R<sup>6</sup> независимо является 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом, где указанный гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 3-8-членного циклоалкила, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OC(O)OR<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-C(O)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-C(O)OR<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-C(O)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-C(O)OR<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен-NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

каждый R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо является водородом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом;

каждый R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо является водородом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, 5-10-членным гетероарилом, 4-10-членным гетероциклоалкилом, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом;

m равно 0-4;

n равно 0-4;

p равно 0-4;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> определены следующим образом:

(i) R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(ii) R<sup>a</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(iii) R<sup>a</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(iv) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(v) R<sup>b</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vi) R<sup>b</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(viii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом,

галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(ix) R<sup>c</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(x) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xi) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xii) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xiii) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xiv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

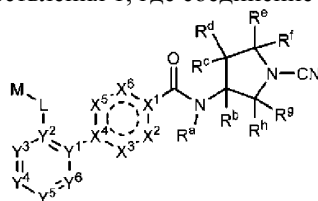
(xv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

2. Соединение по варианту осуществления 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

3. Соединение по варианту осуществления 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

4. Соединение по варианту осуществления 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

5. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение имеет формулу (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> является C или N;

X<sup>2</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>;

X<sup>3</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>;

X<sup>4</sup> является C или N;

X<sup>5</sup> является связью, CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>;

X<sup>6</sup> является CH, CR<sup>1</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>1</sup>;

Y<sup>1</sup> является C или N;

Y<sup>2</sup> является C или N;

Y<sup>3</sup> является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>;

Y<sup>4</sup> является связью, CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>;

Y<sup>5</sup> является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>;



$Y^6$  является CH, CR<sup>2</sup>, O, S, N, NH или NR<sup>2</sup>;

$R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  определены следующим образом:

(ii)  $R^a$  и  $R^e$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^b, R^c, R^d, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(iv)  $R^b$  и  $R^c$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(viii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе образуют =O; и  $R^a, R^b, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(ix)  $R^c$  и  $R^e$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^d, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(x)  $R^c$  и  $R^g$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^d, R^e, R^f$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xi)  $R^c$  и  $R^f$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^e, R^d, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xiii)  $R^c$  и  $R^g$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^e, R^d, R^f$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(xv)  $R^g$  и  $R^h$  вместе образуют =O; и  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e$  и  $R^f$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

6. Соединение по варианту осуществления 5, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^c$  и  $R^g$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^d, R^e, R^f$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

7. Соединение по варианту осуществления 5, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^b$  и  $R^c$  образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

8. Соединение по варианту осуществления 5, или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и  $R^a, R^b, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 5-8, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^1$  является C;  $X^2$  является N;  $X^3$  является NH;  $X^4$  является C;  $X^5$  является связью и  $X^6$  является CH.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 5-9, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  является C;  $Y^2$  является C;  $Y^3$  является CH;  $Y^4$  является CH;  $Y^5$  является CH и  $Y^6$  является CH.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 5-10, или его фармацевтически приемлемая соль, где L является O.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 5-11, или его фармацевтически приемлемая соль, где M является фенилом, замещенным  $R^5$  группами.

13. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение имеет формулу (I-B)



алкил, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

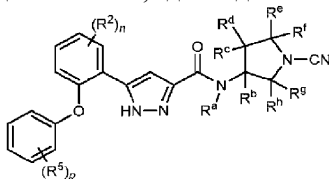
17. Соединение по любому из вариантов осуществления 13-16, или его фармацевтически приемлемая соль, где X<sup>1</sup> является C; X<sup>2</sup> является N; X<sup>3</sup> является NH; X<sup>4</sup> является C и X<sup>6</sup> является CH.

18. Соединение по любому из вариантов осуществления 13-17, или его фармацевтически приемлемая соль, где Y<sup>1</sup> является C; Y<sup>2</sup> является C; Y<sup>3</sup> является CH; Y<sup>4</sup> является CH; Y<sup>5</sup> является CH и Y<sup>6</sup> является CH.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 13-18, или его фармацевтически приемлемая соль, где L является O.

20. Соединение по любому из вариантов осуществления 13-19, или его фармацевтически приемлемая соль, где M является фенилом, замещенным р R<sup>5</sup> группами.

21. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение имеет формулу (I-C)



I-C

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> определены следующим образом:

(ii) R<sup>a</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(iv) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(vii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(viii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(ix) R<sup>c</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(x) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(xi) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(xiii) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом; или

(xv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый является водородом.

22. Соединение по варианту осуществления 21, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> определены следующим образом:

(ii) R<sup>a</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(iv) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(vii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(viii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(ix) R<sup>c</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(x) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(xi) R<sup>c</sup> и R<sup>f</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членный гетероциклоалкил; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом; или

(xiii) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом; или

(xv) R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> вместе образуют =O; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> каждый является водородом.

23. Соединение по варианту осуществления 22, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом.

24. Соединение по варианту осуществления 22, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый является водородом.

25. Соединение по варианту осуществления 22, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-25, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  и  $p$  являются 0.

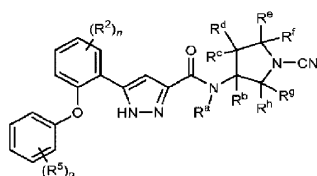
27. Соединение по варианту осуществления 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из табл. 1.

28. Соединение по варианту осуществления 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбирают из табл. 2.

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-28, или его фармацевтически приемлемая соль, которое является Соединением, ингибирующим USP30, имеющим значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1.

30. Соединение по варианту осуществления 29, или его фармацевтически приемлемая соль, где значение  $IC_{50}$  составляет  $\leq 0,1$  мкМ.

31. Соединение формулы (I-C)



I-C

или его фармацевтически приемлемая соль, которое является Соединением, ингибирующим USP30, имеющим значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ и  $>0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1, где:

каждый случай  $R^2$  и  $R^5$  независимо является галогеном, циано, гидроксилем,  $C_1$ - $C_6$  алкилом,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилем,  $C_1$ - $C_6$  галоалкилом и  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкилом;

$n$  равно 0-4;

$p$  равно 0-4;

$R^h$  является водородом;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  и  $R^g$  определены следующим образом:

(ii)  $R^a$  и  $R^c$  образуют  $C_1$ - $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

(iv)  $R^b$  и  $R^c$  образуют  $C_1$ - $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^e$ ,  $R^d$ ,  $R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

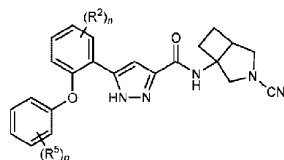
(vii)  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

(x)  $R^c$  и  $R^g$  образуют  $C_1$ - $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  и  $R^f$  каждый является водородом; или

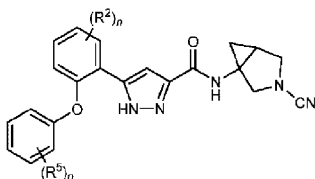
(xi)  $R^e$  и  $R^f$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членный гетероциклоалкил; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^g$  каждый является водородом; или

(xiii)  $R^e$  и  $R^g$  образуют  $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^f$  каждый независимо является водородом.

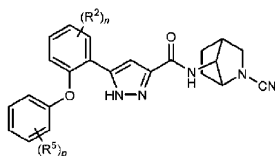
32. Соединение по варианту осуществления 31, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



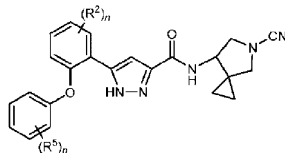
33. Соединение по варианту осуществления 31, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



34. Соединение по варианту осуществления 31, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



35. Соединение по варианту осуществления 31, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет следующую формулу:



36. Соединение по любому из вариантов осуществления 31-35, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  и  $p$  равны 0.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-36, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

38. Способ ингибирования убиквитин-специфической протеазы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-36, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 37.

39. Способ по варианту осуществления 38, где убиквитин-специфической протеазой является USP30.

40. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-36, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 37.

41. Способ по варианту осуществления 40, где нейродегенеративным заболеванием является болезнь Паркинсона.

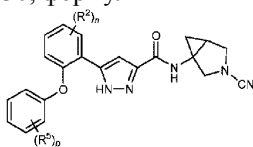
42. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-36, или его фармацевтически приемлемая соль, для использования в способе ингибирования убиквитин-специфической протеазы у пациента, нуждающегося в этом.

43. Соединение или фармацевтически приемлемая соль для использования по варианту осуществления 42, где убиквитин-специфической протеазой является USP30.

44. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения нейродегенеративного расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

45. Соединение или фармацевтически приемлемая соль для использования по варианту осуществления 44, где нейродегенеративным заболеванием является болезнь Паркинсона.

46. Соединение, ингибирующее USP30, формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый случай  $R^2$  и  $R^5$  независимо является галогеном, циано, гидроксилом,  $C_1$ - $C_6$  алкилом,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилом,  $C_1$ - $C_6$  галоалкилом или  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкилом;

$n$  равно 0-4;

$p$  равно 0-4.

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-36 или 44-46, имеющее значение  $IC_{50} \leq 0,5$  мкМ и  $>0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1

48. Соединение по варианту осуществления 47, имеющее значение  $IC_{50} \leq 0,1$  мкМ и  $>0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1.

49. Соединение, ингибирующее USP30, описанное и представленное в настоящем документе.

50. Соединение, ингибирующее USP30, по варианту осуществления 49, имеющее значение  $IC_{50} \leq 1$  мкМ и  $>0,001$  мкМ по данным анализа Убиквитин-Родамин 110, описанного в примере 1.

### Примеры

#### Общие способы

Все использованные растворители были коммерчески доступны и использовались без дополнительной очистки. Реакции обычно проводят с использованием безводных растворителей в инертной атмосфере азота.

Протонный ЯМР спектр записывают с применением спектрометра Bruker Plus 400 NMR. Дейтерированный растворитель (DMCO-d<sub>6</sub>) обычно содержит 0,03-0,05% об./об. тетраметилсилана, который применяют в качестве эталонного сигнала (установленного при δ 0,00 для <sup>1</sup>H).

ЖХМС анализ проводят на SHIMADZU LCMS, состоящем из UFLC 20-AD и LCMS 2020 MS датчика. Применяемой колонкой является Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. В инструменте применяют условия обращенной фазы (ацетонитрил/вода, содержащий 0,05% аммиака).

#### Аббревиатуры

Если не указано иное или если контекст диктует иное, следует понимать, что следующие аббревиатуры имеют следующие значения:

δ	химический сдвиг
АЦН	Ацетонитрил
ДИЭА	N,N-Диизопропилэтиламин
ДМФА	N,N-Диметилформамид
ДХМ	Дихлорметан или метиленхлорид
ч	час
<sup>1</sup> H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс
ГАТУ	Гексафторфосфат 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)- 1,1,3,3-тетраметилизурония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
ЖХМС	жидкостная хроматография/масс спектрометрия
мин	минуты
МС	масс спектрометрия
м.д.	части на миллион
ВУ	время удержания
SEMCI	2-хлорметил 2-(триметилсилил)этиловый эфир
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
XPhos-Pd	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'- бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
XPhos-Pd-G3	Метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил- 1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

#### Пример 1. Анализ Убиквитин-Родамин 110 для активности USP30

Анализ проводят в конечном объеме 9 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ Tris-HCl (pH 8,0, (1M Tris-HCl, pH 8,0 раствор; Corning 46-031-CM)), 1 мМ GSH (восстановленный L-глутатион, Sigma-Aldrich, G4251-100G), 0,03% BGG (0,22 мкм фильтрованный, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 10-точечного, 3-кратного серийного разведения в DMCO предварительно диспергируют в 1536 аналитических планшетах (Corning, #3724BC) для конечной тестируемой концентрации 25 мкм до 1,3 нМ, от верхней до наименьшей дозы, соответственно. Время концентрации и инкубации оптимизируют для максимального отношения "сигнал-фон", при этом сохраняя исходные условия скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация USP30 (рекомбинантного USP30 человека, Boston Biochem, кат. № E-582) в анализе составляет 0,2 нМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; Убиквитин-Родамин 110, UbiQ-126) составляет 25 нМ с [Ub-Rh110] < <K<sub>m</sub>. 3 мкл 2x USP30 добавляют в планшеты для анализа (предварительно маркированные соединением), предварительно инкубируют в течение 30 мин и затем обрабатывают 3 мкл 2x Ub-Rh110. Планшеты инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре до добавления 3 мкл останавливающего раствора (конечная концентрация 10 мМ лимонной кислоты (Sigma, 251275-500G)). Флуоресценцию считывают на ридере флуоресценции Envision (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; BMG Labtech).

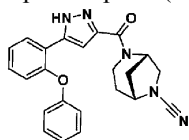
Для всех форматов анализа, данные показывают как долю ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: % инг=1 - ((FLU - AveLow)/(AveHigh - AveLow)), где FLU=измеренная флуоресценция, AveLow=средняя флуоресценция ферментного контроля (n=16) и AveHigh= средняя флуоресценция DMCO контроля (n=16). Значения IC<sub>50</sub> определяют по подгонкой кривой стандартного четырехпараметрического логистического алгоритма подгонки, включенного в программный пакет Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные подбираются с применением алгоритма Levenburg Marquardt.

Рассчитанные значения  $IC_{50}$  соединений, описанных в настоящем документе, показаны в табл. 3, где А означает  $IC_{50} < 0,1$  мкМ, В означает  $IC_{50} 0,1-1,0$  мкМ и С означает  $IC_{50} > 1,0$  мкМ. Соединения в анализе USP30 считались активными, если  $IC_{50}$  составляет  $\leq 1$  мкМ.

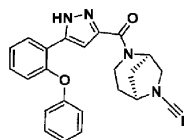
Таблица 3. Значения  $IC_{50}$  соединений в анализе Убиквитин-Родамин 110

Соединение	$IC_{50}$ (мкМ)
1-a	В
1b	А
2-a	А
2-b	С
3-a	В
3-b	А
4-a	В
4-b	В
5-a	А
5-b	В
6-a	А
6-b	В
7-a	А
7-b	В
8-a	В
8-b	В
9-a	С
9-b	С
13-a	А
13-b	А
20-a	А
20-b	А

Пример 2. Получение (1S,5R)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-дизабцикло[3.2.1]октан-6-карбонитрила (I-a) и (1R,5S)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-дизабцикло[3.2.1]октан-6-карбонитрила (I-b)

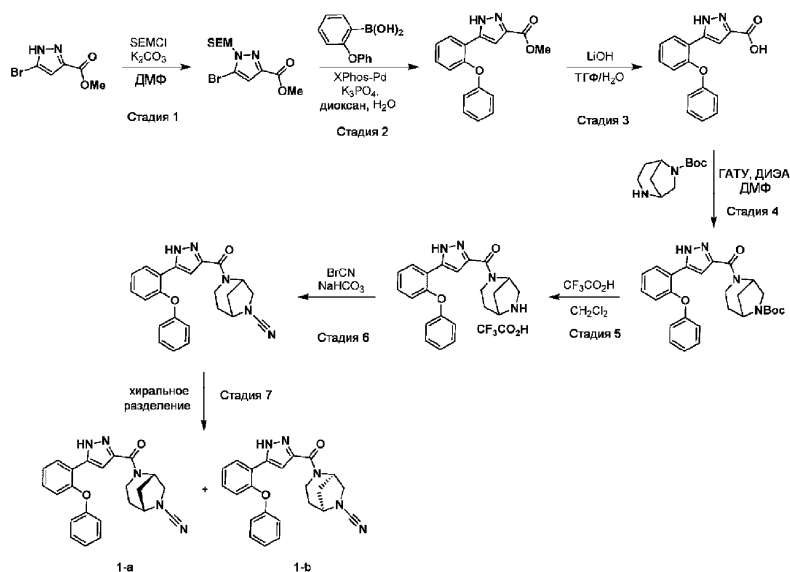


Соединение 1-a



Соединение 1-b

Соединения 1-a и 1-b получают следующим путем:



#### Стадия 1. Метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

2-Хлорметил 2-(триметилсилил)этиловый эфир (12,3 мл, 69,5 ммоль) добавляют к смеси метил 5-бром-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 23,2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (18,0 г, 130 ммоль) в ДМФА (50 мл) при 0°C на бане лед/вода. Полученный раствор перемешивают в течение 14 ч при 25°C. Реакцию гасят добавлением воды (100 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 15:1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла (6,20 г, 79%). ЖХМС (ЭР, m/z) 335, 337 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

Раствор метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 18,4 ммоль), (2-феноксифенил)бороновой кислоты (4,96 г, 23,2 ммоль), XPhos-Pd (2,90 г, 3,68 ммоль) и  $K_3PO_4$  (11,7 г, 55,2 ммоль) в диоксане (120 мл) и  $H_2O$  (24 мл) перемешивают в течение 15 ч при 100°C на масляной бане. После охлаждения до 25°C, твердые вещества отфильтровывают. Фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (50 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 30×150 мм; Подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ ) и В: АЦН (5% В до 72% за 20 мин); Датчик: УФ:220 и 254 нм) с получением метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,20 г, 41%). ЖХМС (ЭР, m/z) 425 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 3. 5-(2-Феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

Раствор метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,40 г, 3,30 ммоль) и LiOH (0,810 г, 33,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) и  $H_2O$  (15 мл) перемешивают в течение 4 ч при 50°C. Смесь охлаждают до 25°C и концентрируют под вакуумом. Значение pH остатка доводят до 5-6 добавлением 3 N хлористоводородной кислоты. Твердые вещества собирают фильтрацией и сушат в печи с получением 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (1,05 г, 78%). ЖХМС (ЭР, m/z) 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4. трет-Бутил 2-[5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат

Раствор 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,366 ммоль), ГАТУ (210 мг, 0,541 ммоль), трет-бутил 2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (75,0 мг, 0,346 ммоль) и ДИЭА (0,2 мл, 1,40 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивают в течение 3 ч при 25°C. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя 1/1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением трет-бутил 2-[5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата в виде белого твердого вещества (100 мг, 45%).



ЖХМС (ЭР, m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. 2-[5-(2-Феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан 2,2,2-трифторацетат

Раствор трет-бутил 2-[5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (100 мг, 0,157 ммоль) и ТФК (1 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением 2-[5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октана 2,2,2-трифторацетата в виде бесцветного масла (110 мг, неочищенный). ЖХМС (ЭР, m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. 2-[5-(2-Феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил

Бромистый циан (17,8 мг, 0,170 ммоль) добавляют к 0°C смеси 2-[5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октана 2,2,2-трифторацетата (80,0 мг, 0,170 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (82,0 мг, 0,957 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 25°C. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В: CH<sub>3</sub>CN (30% - 55% за 8 мин); Скорость потока: 25 мл/мин; Датчик: 220 нм) с получением 2-[5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (40,0 мг, 59%). ЖХМС (ЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7. (1S,5R)-2-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил и (1R,5S)-2-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил

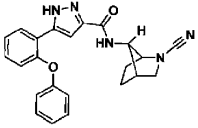
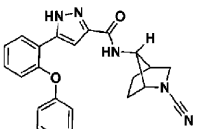
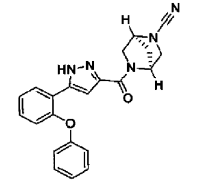
2-[5-(2-Феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил (40,0 мг, 0,100 ммоль) разделяют хиральной-ВЭЖХ (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5μ мкм; Подвижная фаза А: н-гексан и В: EtOH (выдерживают 50% в течение 15 мин); Скорость потока: 20 мл/мин; Датчик: 254/220 нм; ВУ<sub>1</sub>: 8,911 мин и ВУ<sub>2</sub>: 11,119 мин). Первый элюированный изомер (ВУ<sub>1</sub>=8,911 мин) собирают и концентрируют под вакуумом, затем лиофилизируют с получением соединения, для которого абсолютную стереохимию произвольно задают как (1S,5R)-2-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил (1-а) в виде белого твердого вещества (13,8 мг, 35%). ЖХМС (ЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>;

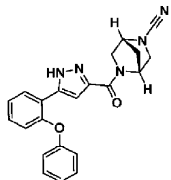
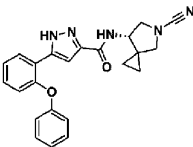
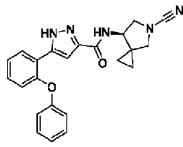
<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,63 (шс, 1Н), 7,86-7,85 (м, 1Н), 7,44-7,29 (м, 4Н), 7,13-6,90 (м, 5Н), 5,49-5,18 (м, 1Н), 4,65-4,31 (м, 1Н), 4,18-4,17 (м, 1Н), 3,65-3,46 (м, 3Н), 3,08-3,03 (м, 1Н), 1,86-1,72 (м, 4Н). Второй элюированный изомер (ВУ<sub>2</sub>= 11,119 мин) собирают и концентрируют под вакуумом, затем лиофилизируют с получением соединения, для которого абсолютную стереохимию произвольно задают как (1R,5S)-2-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил (1-б) в виде белого твердого вещества (14,8 мг, 37%). ЖХМС (ЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>;

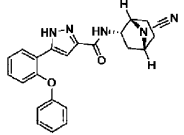
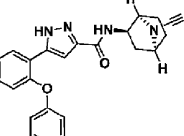
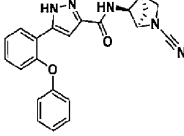
<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,63 (шс, 1Н), 7,88-7,85 (м, 1Н), 7,44-7,29 (м, 4Н), 7,14-6,90 (м, 5Н), 5,48-5,17 (м, 1Н), 4,65-4,31 (м, 1Н), 4,18-4,17 (м, 1Н), 3,65-3,48 (м, 3Н), 3,08-3,03 (м, 1Н), 1,86-1,72 (м, 4Н).

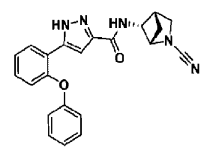
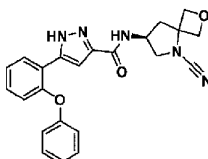
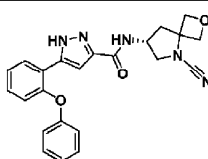
Соединения, представленные в табл. 4, получают способами, аналогичными получению соединений 1-а и 1-б. Каждую пару соединений, перечисленных в табл. 4 (т.е., соединений 2-а и 2-б, соединений 3-а и 3-б и т.д.) получают в виде рацемической смеси и затем разделяют хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 2, Стадия 7, с получением отдельных соединений в по существу энантимерно чистой форме. Первый и второй элюированный энантиомер каждой пары энантиомеров идентифицирован в табл. 4. Абсолютную химию каждого энантиомера задают произвольно.

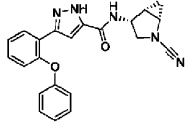
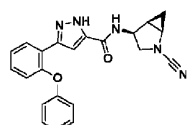
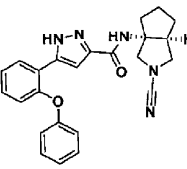
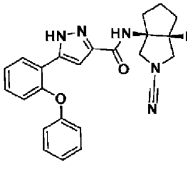
Таблица 4. Дополнительные соединения, полученные аналогичными способами

№ соед.	Структура	Наименование IUPAC	МС (ИЭР, m/z) [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР δ (м.д.)
2-a	 <p>первый элюированный изомер</p>	N-((1S,4S,7S)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	400	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7-13,6 (м, 1H), 8,42-8,15 (м, 1H), 8,04-7,85 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 4H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 4H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,84-3,82 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 1H).
2-b	 <p>второй элюированный изомер</p>	N-((1R,4R,7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	400	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,8-13,6 (м, 1H), 8,57-8,15 (м, 1H), 8,02-7,86 (м, 1H), 7,40-7,22 (м, 4H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 4H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 1H).
4-a	 <p>первый элюированный изомер</p>	(1S,4S)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,5-диазабицикл	386	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7 (шс, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 3H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,03-6,99 (м, 4H), 5,50-5,40 (м, 0,5H), 4,87-4,86 (м, 0,5H), 4,46-4,43 (м, 1H), 4,06-3,88

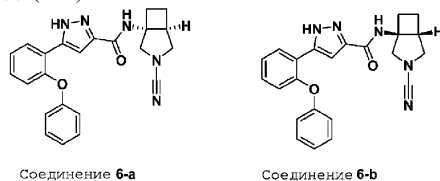
		о [2.2.1]гептан- 2- карбонитрил		(м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,36-3,34 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 2H).
4-b	 второй элюированный изомер	(1R,4R)-5-(5-(2- феноксифени л)-1H- пиразол-3- карбонил)- 2,5- диазацикл о [2.2.1]гептан- 2- карбонитрил	386	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7 (шс, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,44- 7,37 (м, 3H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,03- 6,99 (м, 4H), 5,50-5,40 (м, 0,5H), 4,87-4,86 (м, 0,5H), 4,46-4,43 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,44-3,34 (м, 1H), 1,99-1,81 (м, 2H).
5-a	 первый элюированный изомер	(S)-N-(5- циано-5- азаспиро[2.4] гептан-7-ил)- 5-(2- феноксифени л)-1H- пиразол-3- карбоксамид	400	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,6 (шс, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,92- 7,85 (м, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,02- 6,91 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,68- 3,65 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,25-3,24 (м, 1H), 0,80- 0,59 (м, 4H).
5-b	 второй элюированный изомер	(R)-N-(5- циано-5- азаспиро[2.4] гептан-7-ил)- 5-(2- феноксифени л)-1H- пиразол-3- карбоксамид	400	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,6 (шс, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,92- 7,85 (м, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,02- 6,91 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,68- 3,65 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,25-3,24 (м, 1H), 0,80- 0,59 (м, 4H).

	второй элюированный изомер	феноксифени л)-1Н- пиразол-3- карбоксамид		6,91 (м, 4Н), 4,25-4,20 (м, 1Н), 3,82-3,78 (м, 1Н), 3,68- 3,65 (м, 1Н), 3,48-3,40 (м, 1Н), 3,26-3,24 (м, 1Н), 0,80- 0,59 (м, 4Н).
7-a	 первый элюированный изомер	N- ((1S,2S,4R)- 7-циано-7- азабицикло [2.2.1]гептан- 2-ил)-5-(2- феноксифени л)-1Н- пиразол-3- карбоксамид	400	<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7-13,6 (м, 1Н), 8,62-8,51 (м, 1Н), 8,05- 7,87 (м, 1Н), 7,45-7,25 (м, 4Н), 7,19-7,12 (м, 1Н), 7,04- 6,95 (м, 4Н), 4,27-4,13 (м, 3Н), 2,22-2,08 (м, 1Н), 1,83- 1,65 (м, 4Н).
7-b	 второй элюированный изомер	N- ((1R,2R,4S)- 7-циано-7- азабицикло [2.2.1]гептан- 2-ил)-5-(2- феноксифени л)-1Н- пиразол-3- карбоксамид	400	<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7-13,6 (м, 1Н), 8,62-8,51 (м, 1Н), 8,03- 7,86 (м, 1Н), 7,47-7,25 (м, 4Н), 7,15-7,10 (м, 1Н), 7,01- 6,95 (м, 4Н), 4,30-4,15 (м, 3Н), 2,22-2,10 (м, 1Н), 1,88- 1,62 (м, 4Н).
8-a	 первый элюированный	N- ((1R,4R,5S)- 2-циано-2- азабицикло [2.1.1]гексан- 5-ил)-5-(2-	386	<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,7 (шс, 1Н), 7,94-7,88 (м, 2Н), 7,41- 7,28 (м, 4Н), 7,16-7,12 (м, 1Н), 7,03-6,92 (м, 4Н), 4,20- 4,19 (м, 1Н), 3,83-3,82 (м,

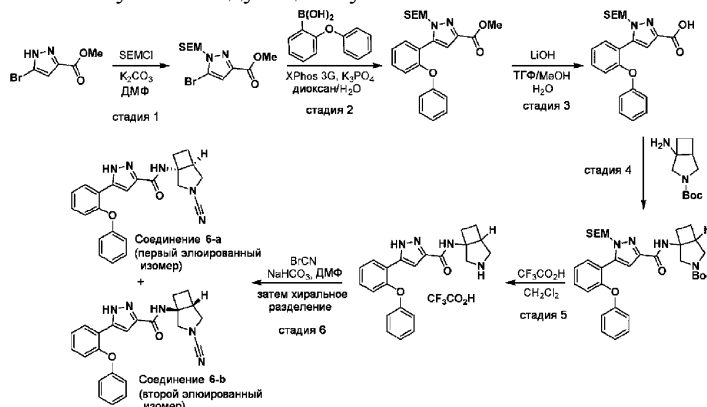
	изомер	феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		<sup>1</sup> Н), 3,45-3,43 (м, 1Н), 2,94-2,92 (м, 1Н), 1,78-1,76 (м, 1Н), 1,32-1,29 (м, 1Н).
8-b	 <p>второй элюированный изомер</p>	N-((1S,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид	386	<sup>1</sup> Н ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,6 (шс, 1Н), 7,94-7,88 (м, 2Н), 7,41-7,29 (м, 4Н), 7,16-7,12 (м, 1Н), 7,03-6,98 (м, 4Н), 4,20-4,19 (м, 1Н), 3,83-3,82 (м, 1Н), 3,45-3,43 (м, 1Н), 2,94-2,92 (м, 1Н), 1,78-1,76 (м, 1Н), 1,32-1,29 (м, 1Н).
9-a	 <p>первый элюированный изомер</p>	N-[(7S)-5-циано-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил]-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид	416	<sup>1</sup> Н ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ (м.д.): 7,80-7,77 (м, 1Н), 7,39-7,35 (м, 3Н), 7,28-7,25 (м, 1Н), 7,16-7,13 (м, 2Н), 7,03-6,97 (м, 3Н), 4,97-4,93 (м, 2Н), 4,74-4,70 (м, 2Н), 4,55-4,50 (м, 1Н), 3,86-3,81 (м, 1Н), 3,54-3,50 (м, 1Н), 2,68-2,63 (м, 1Н), 2,53-2,48 (м, 1Н).
9-b	 <p>второй элюированный изомер</p>	N-[(7R)-5-циано-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил]-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид	416	<sup>1</sup> Н ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ (м.д.): 7,80-7,77 (м, 1Н), 7,39-7,35 (м, 3Н), 7,28-7,25 (м, 1Н), 7,16-7,13 (м, 2Н), 7,03-6,97 (м, 3Н), 4,97-4,90 (м, 2Н), 4,74-4,70 (м, 2Н), 4,55-4,51 (м, 1Н), 3,86-3,82 (м, 1Н).

		л)-1H- пиразол-3- карбоксамид		(м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,53-2,48 (м, 1H).
13-a		N- ((1S,4R,5S)- 2-циано-2- азабицикло [3.1.0]гексан- 4-ил)-3-(2- феноксифени л)-1H- пиразол-5- карбоксамид	386	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,75-13,61 (м, 1H), 8,55-8,20 (м, 1H), 8,05-7,87 (м, 1H), 7,45-7,30 (м, 4H), 7,16-7,14 (м, 1H), 7,03-6,97 (м, 3H), 6,95-6,85 (м, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,40-1,20 (м, 1H), 0,75-0,60 (м, 1H).
13-b		N- ((1R,4S,5R)- 2-циано-2- азабицикло [3.1.0]гексан- 4-ил)-3-(2- феноксифени л)-1H- пиразол-5- карбоксамид		
20-a		N-((3aR,6aS)- 2- цианогексаги дроциклопен та [с]пиррол- 3a(1H)-ил)-5- (2-	414	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,70-13,58 (м, 1H), 8,55-8,21 (м, 1H), 8,03-7,86 (м, 1H), 7,45-7,13 (м, 5H), 7,04-6,92 (м, 3H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,54-3,49 (м, 1H), 3,16-3,14 (м, 1H),
		феноксифени л)-1H- пиразол-3- карбоксамид		1,78-1,74 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,09-1,90 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,41-1,37 (м, 1H).
20-b		N-((3aS,6aR)- 2- цианогексаги дроциклопен та [с]пиррол- 3a(1H)-ил)-5- (2- феноксифени л)-1H- пиразол-3- карбоксамид	414	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ (м.д.): 13,62 (шс, 1H), 8,33 (шс, 1H), 7,94- 7,93 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,16- 7,14 (м, 1H), 7,12 (шс, 1H), 7,08-6,98 (м, 3H), 3,70-3,64 (м, 2H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,16-3,13 (м, 1H), 2,91-2,89 (м, 1H), 2,05-1,89 (м, 3H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,41-1,37 (м, 1H).

Пример 3. Получение R-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (6-а) и N-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид(6-б)



Соединения 6-а и 6-б получают следующим путем:



Стадия 1. Метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

2-(Триметилсилил)этоксиметил хлорид (12,2 мл, 68,8 ммоль) добавляют по каплям к 0°C раствору метил 5-бром-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 24,5 ммоль) и карбоната калия (18,0 г, 130 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 14 ч при 25°C. Реакцию гасят водой (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 15:1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 76%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭР, m/z): 335, 337 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

Раствор метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 18,5 ммоль), (2-феноксифенил)бороновой кислоты (4,96 г, 23,2 ммоль), XPhos-Pd-G3 (3,12 г, 36,9 ммоль) и трехосновного фосфата калия (25,4 мг, 37,1 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (24 мл) перемешивают в течение 15 ч при 100°C на масляной бане. Смесь охлаждают до 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (30 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 30×150 мм; Подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% кислого аммония) и В: ацетонитрил (5% В до 72% за 20 мин); Датчик: УФ 220 и 254 нм) с получением метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,20 г, 41%). ЖХМС (ЭР, m/z): 425 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 5-(2-Феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

Раствор метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,40 г, 3,30 ммоль) и гидроксида лития (810 мг, 34,0 ммоль) в ТГФ (60,0 мл), воде (15,0 мл) и метаноле (30,0 мл) перемешивают в течение 4 ч при 50°C. Смесь охлаждают до 25°C и концентрируют под вакуумом. Значение pH остатка доводят до 3-4 добавлением 3 N водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 2:1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (1,00 г, 74%). ЖХМС (ЭР, m/z): 411 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. трет-Бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилат

Раствор 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,723 ммоль), трет-бутил 1-амино-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилата (154 мг, 0,723 ммоль), ГАТУ (275 мг, 0,723 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,239 мл, 1,45 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивают в течение 40 мин при 25°C. Реакцию гасят водой (5 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 4:1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением трет-бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилата в виде беловатого твердого вещества (350 мг, 80%). ЖХМС (ЭР, m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. R-(3-Азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат

Раствор трет-бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоксилата (350 мг, 0,579 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) и дихлорметане (3 мл) перемешивают в течение 30 мин при 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением N-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата в виде коричневого масла (360 мг, неочищенный). ЖХМС (ЭР, m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

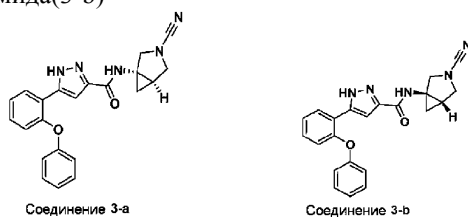
Стадия 6. R-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (6-а) и N-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (6-б)

Бромистый циан (72,8 мг, 0,687 ммоль) добавляют по каплям к 0°C раствору N-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (350 мг, 0,763 ммоль) и бикарбоната натрия (785 мг, 9,25 ммоль) в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывают. Фильтрат непосредственно очищают преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 30×150 мм; Подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% кислого аммония) и В: ацетонитрил (35% В до 65% за 7 мин); Датчик: УФ 220 и 254 нм) с получением N-(3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (70,0 мг). Этот продукт разделяют хиральной-ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IG, 2\*25 см, 5 мкМ; Подвижная фаза, А: МТБЭ и В: EtOH (выдерживают 15% в течение 24 мин); Скорость потока: 20 мл/мин; Датчик: 220/254 нм). Первый элюированный изомер собирают и абсолютную химию каждого энантиомера задают произвольно как (1R,5S): N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (V<sub>Y1</sub>=10,9 мин) в виде белого твердого вещества (6-а, 28,5 мг, 10%). ЖХМС (ЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,68-13,62 (м, 1H), 8,92-8,61 (м, 1H), 8,03-7,86 (м, 1H), 7,42-7,23 (м, 4H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 4H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,39-3,31 (м, 2H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 1H). Второй элюированный изомер собирают и абсолютную химию каждого энантиомера задают произвольно как (1S,5R): R-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (V<sub>Y2</sub>=12,7 мин) в виде белого твердого вещества (6-б, 20,6 мг, 8%). ЖХМС (ЭР, m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

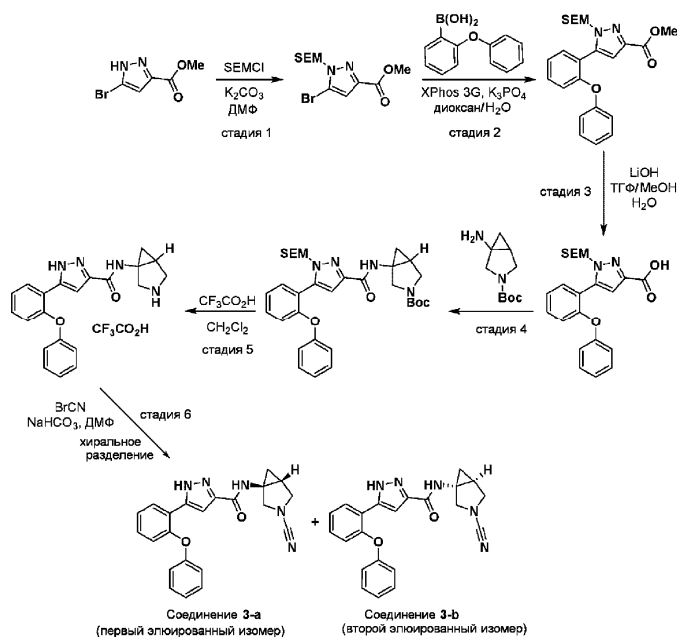
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,68-13,62 (м, 1H), 8,92-8,61 (м, 1H), 8,03-7,86 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 4H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,04-6,89 (м, 4H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,68-3,54 (м, 1H), 3,39-3,31 (м, 2H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 1H). Альтернативно, абсолютная стереохимия первого и второго элюированных изомеров может быть произвольно задана как (1S,5R) и (1R,5S), соответственно.

Пример 4. Получение R-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (3-а) и N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид(3-б)



Соединения 3-а и 3-б получают следующим путем:





#### Стадия 1. Метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

2-(Триметилсилил)этоксиметил хлорид (12,2 мл, 68,8 ммоль) добавляют по каплям к 0°C раствору метил 5-бром-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 24,5 ммоль) и карбоната калия (18,0 г, 130 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 14 ч при 25°C. Реакцию гасят водой (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 15:1 петролевым эфиром/этилацетатом) с получением метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 76%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭР, m/z): 335, 337 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

Раствор метил 5-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 18,5 ммоль), (2-феноксифенил)бороновой кислоты (4,96 г, 23,2 ммоль), XPhos-Pd-G3 (3,12 г, 36,9 ммоль) и трехосновного фосфата калия (25,4 мг, 37,1 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (24 мл) перемешивают в течение 15 ч при 100°C на масляной бане. Смесь охлаждают до 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (30 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 30×150 мм; Подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% кислого аммония) и В: ацетонитрил (5% В до 72% за 20 мин); Датчик: УФ 220 и 254 нм) с получением метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,20 г, 41%). ЖХМС (ЭР, m/z): 425 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 3. 5-(2-Феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

Раствор метил 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,40 г, 3,30 ммоль) и гидроксида лития (810 мг, 34,0 ммоль) в ТГФ (60,0 мл), воде (15,0 мл) и метаноле (30,0 мл) перемешивают в течение 4 ч при 50°C. Смесь охлаждают до 25°C и концентрируют под вакуумом. Значение pH остатка доводят до 3-4 добавлением 3 N водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 2:1 петролевым эфиром/этилацетатом) с получением 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (1,00 г, 74%). ЖХМС (ЭР, m/z): 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4. трет-Бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азибицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

Раствор 5-(2-феноксифенил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,723 ммоль), трет-бутил 1-амино-3-азибицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (145 мг, 0,723 ммоль), ГАТУ (278 мг, 0,723 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,242 мл, 1,47 ммоль) в ДМФА (3

мл) перемешивают в течение 30 мин при 25°C. Реакцию гасят водой (10 мл) при 25°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя 4:1 петролейным эфиром/этилацетатом) с получением трет-бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата в виде беловатого твердого вещества (280 мг, 67%). ЖХМС (ЭР, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. R-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат

Раствор трет-бутил 1-(5-(2-феноксифенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (280 мг, 0,475 ммоль) в трифторуксусной кислоты (1 мл) и дихлорметане (3 мл) перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением N-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла (285 мг, неочищенный). ЖХМС (ЭР, m/z): 361 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. R-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (3-а) и N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (3-б)

Бромистый циан (58,5 мг, 0,552 ммоль) добавляют по каплям к 0°C раствору N-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (280 мг, 0,613 ммоль) и бикарбоната натрия (653 мг, 7,69 ммоль) в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкМ, 30×150 мм; Подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% кислого аммония) и В: ацетонитрил (28% В до 48% за 7 мин); Датчик: УФ 220 и 254 нм) с получением N-(3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (60,0 мг). Этот продукт разделяют хиральной-ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IG, 2\*25 см, 5 мкМ; Подвижная фаза, А: МТБЭ и В: EtOH (выдерживают 30% в течение 10,5 мин); Скорость потока: 13 мл/мин; Датчик: 220/254 нм). Первый элюированный изомер собирают и абсолютную химию каждого энантиомера задают произвольно как (1S,5R): N-((1S,5R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (BV<sub>1</sub>=6,45 мин) в виде розового твердого вещества (3-а, 30,3 мг, 14%). ЖХМС (ЭР, m/z): 386 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,72-13,64 (м, 1H), 9,08-8,70 (м, 1H), 8,05-7,85 (м, 1H), 7,44-7,29 (м, 4H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,04-6,87 (м, 4H), 3,69-3,66 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 3H), 1,78-1,74 (м, 1H), 1,17-1,14 (м, 1H), 0,87-0,82 (м, 1H). Второй элюированный изомер собирают и абсолютную химию каждого энантиомера задают произвольно как (1R,5S); N-((1R,5S)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (BV<sub>2</sub>=8,97 мин) (3-б, 29,9 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, m/z): 386 [M+H]<sup>+</sup>.

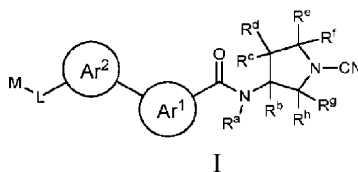
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 13,72-13,64 (м, 1H), 9,08-8,70 (м, 1H), 8,05-7,85 (м, 1H), 7,44-7,29 (м, 4H), 7,22-7,12 (м, 1H), 7,04-6,87 (м, 4H), 3,69-3,66 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 3H), 1,78-1,74 (м, 1H), 1,17-1,14 (м, 1H), 0,87-0,82 (м, 1H).

Альтернативно, абсолютная стереохимия первого и второго элюированных изомеров может быть произвольно задана как (1R,5S) и (1S,5R) соответственно.

Многие модификации и вариации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, могут быть выполнены, не выходя за объем, что очевидно для специалистов в данной области техники. Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предлагаются только в качестве примера.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> определены следующим образом:

(i) R<sup>a</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(ii) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(iii) R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(iv) R<sup>c</sup> и R<sup>e</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(v) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vi) R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; или

(vii) R<sup>c</sup> и R<sup>g</sup> образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, где указанная C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкиленовая группа замещена 0-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкила; и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>h</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом; и

Ar<sup>1</sup> является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный фенилен или гетероарилен замещен m R<sup>1</sup> группами; и

Ar<sup>2</sup> является фениленом или 5-10-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный фенилен или гетероарилен замещен n R<sup>2</sup> группами;

L является -O-, -S-, -NR<sup>3</sup>-, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- или -S(O)-;

M является 3-6-членным циклоалкилом, фенилом или 5-6-членным гетероарилом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный циклоалкил, фенил или гетероарил замещен p R<sup>5</sup> группами;

каждый случай R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, NO<sub>2</sub>, оксо, гидроксиллом, -R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкилом, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен-R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкокси, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-SR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-C(O)OR<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>7</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-OC(O)R<sup>6</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup> или -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкилен-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом;

каждый R<sup>4</sup> независимо является H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкилом или две R<sup>4</sup> группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R<sup>6</sup> является 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-10-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом, где указанный гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-10-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила, 3-8-членного циклоалкила, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -OR<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OC(O)OR<sup>10</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

$-C(O)C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $S(O)_2R^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $C(O)OR^{10}$ ,  $-C_1-C_6$  алкенилен- $S(O)_2NR^{10}R^{11}$  и  $-C_1-C_6$  алкенилен- $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ;

каждый  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо является водородом или  $C_1-C_6$  алкилом;

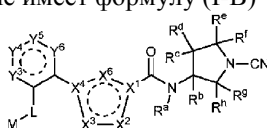
каждый  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо является водородом,  $C_1-C_6$  алкилом, 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-10-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членным арилом или 3-8-членным циклоалкилом;

m равно 0-4;

n равно 0-4 и

p равно 0-4.

2. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$X^1$  является C или N;

$X^2$  является CH,  $CR^1$ , O, S, N, NH или  $NR^1$ , насколько позволяет валентность;

$X^3$  является CH,  $CR^1$ , O, S, N, NH или  $NR^1$ , насколько позволяет валентность;

$X^4$  является C или N;

$X^6$  является CH,  $CR^1$ , O, S, N, NH или  $NR^1$ , насколько позволяет валентность;

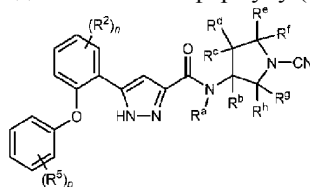
$Y^3$  является CH,  $CR^2$  или N;

$Y^4$  является CH,  $CR^2$  или N;

$Y^5$  является CH,  $CR^2$  или N и

$Y^6$  является CH,  $CR^2$  или N.

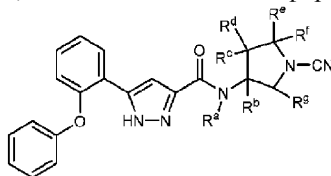
3. Соединение по п.1 или 2, где соединение имеет формулу (I-C)



I-C

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из п.1-3, где соединение имеет формулу (I-E)

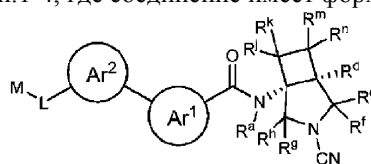


I-E

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^b$  и  $R^c$  образуют  $C_1-C_4$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены, и  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение имеет формулу (I-1):

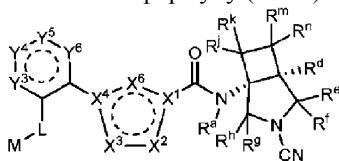


I-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$  и  $R^n$  каждый независимо является водородом.

дом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

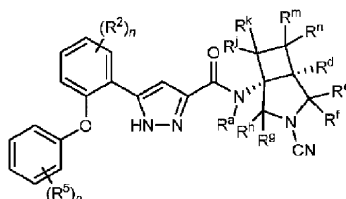
7. Соединение по п.2, где соединение имеет формулу (I-B-1)



I-B-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup> и R<sup>n</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

8. Соединение по п.6 или 7, где соединение имеет формулу (I-C-1)

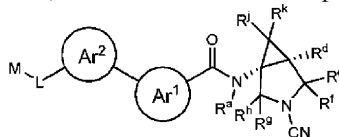


I-C-1

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.6-8, где R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup> и R<sup>n</sup> каждый является водородом.

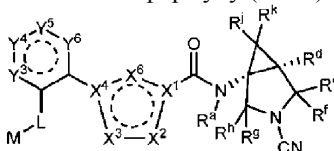
10. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение имеет формулу (I-2)



I-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

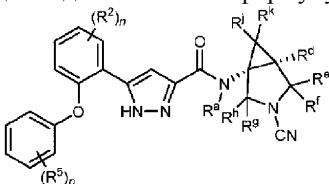
11. Соединение по п.2, где соединение имеет формулу (I-B-2)



I-B-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

12. Соединение по п.10 или 11, где соединение имеет формулу (I-C-2)

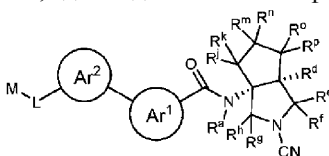


I-C-2

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп.10-12, где R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> и R<sup>k</sup> каждый является водородом.

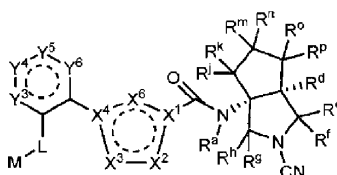
14. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение имеет формулу (I-3)



I-3

или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> и R<sup>p</sup> каждый независимо является водородом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкилом.

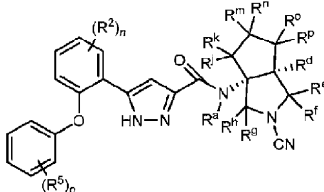
15. Соединение по п.2, где соединение имеет формулу (I-B-3)



I-B-3

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$  и  $R^p$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

16. Соединение по п.14 или 15, где соединение имеет формулу (I-C-3)



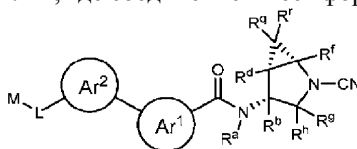
I-C-3

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по любому из пп.14-16, где  $R^a$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$  и  $R^p$  каждый является водородом.

18. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^c$  и  $R^e$  образуют  $C_1$ - $C_4$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

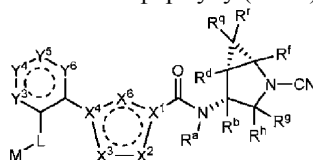
19. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение имеет формулу (I-4)



I-4

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^q$  и  $R^r$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

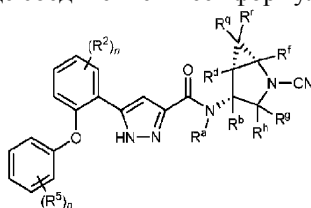
20. Соединение по п.2, где соединение имеет формулу (I-B-4)



I-B-4

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^q$  и  $R^r$  каждый независимо является водородом, галогеном,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C_1$ - $C_3$  галоалкилом.

21. Соединение по п.19 или 20, где соединение имеет формулу (I-C-4)



I-C-4

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из пп.19-21, где  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^q$  и  $R^r$  каждый является водородом.

23. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^a$  и  $R^e$  образуют  $C_1$ - $C_2$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

24. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

25. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^c$  и  $R^g$  образуют  $C_1$ - $C_3$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  и  $R^h$  каждый является водородом.

26. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^e$  и  $R^f$  вместе с атомом, к которому они присоединены,

образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^g$  и  $R^h$  каждый является водородом.

27. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^c$  и  $R^g$  образуют  $C_1-C_3$  алкиленовую группу между атомами, к которым они присоединены; и  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^f$  и  $R^h$  каждый является водородом.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $Ag^1$  является 5-6-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

29. Соединение по п.28, где  $Ag^1$  является 5-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

30. Соединение по любому из пп.1-27, где  $Ag^1$  является фениленом.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $Ag^2$  является 5-10-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

32. Соединение по любому из пп.1-30, где  $Ag^2$  является фениленом.

33. Соединение по любому из пп.1-30, где  $Ag^1$  является фениленом или 5-6-членным гетероариленом, содержащим 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L является -O-, -S- или -NH-.

35. Соединение по п.34, где L является -O-.

36. Соединение по любому из пп.1-35, где M является фенилом, замещенным  $R^5$  группами.

37. Соединение по п.36, где M является фенилом.

38. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый случай  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  независимо выбирают из галогена, циано, гидроксила,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галоалкила и  $C_1-C_6$  гидроксилалкила.

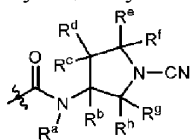
39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где m равно 0.

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где n равно 0.

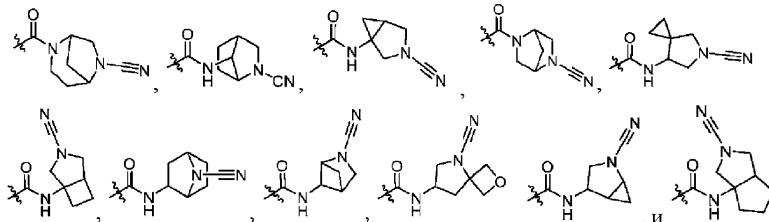
41. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где p равно 0 или 1.

42. Соединение по п.41, где r равно 0.

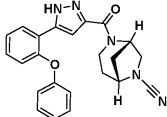
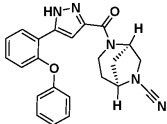
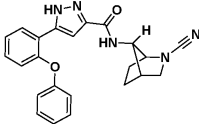
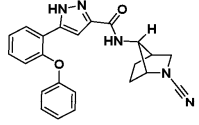
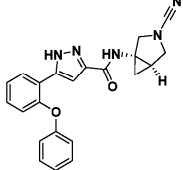
43. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где



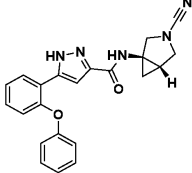
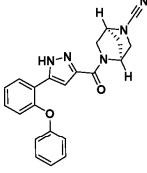
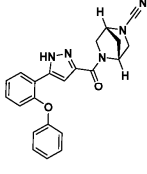
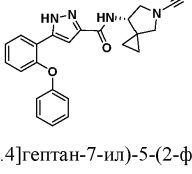
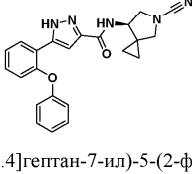
выбирают из

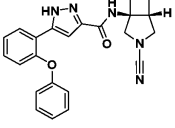
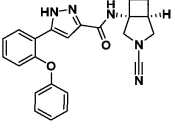
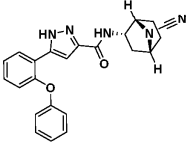
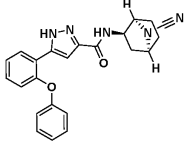
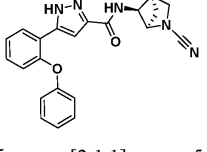


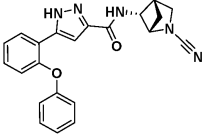
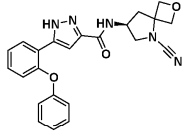
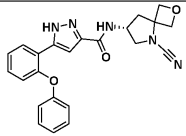
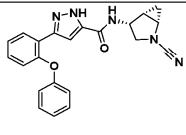
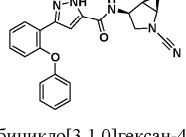
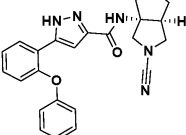
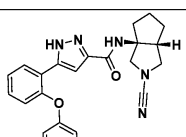
44. Соединение, выбранное из

1-a	 <p>(1S,5R)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил</p>
1-b	 <p>(1R,5S)-2-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбонитрил</p>
2-a	 <p>N-((1S,4S,7S)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
2-b	 <p>N-((1R,4R,7R)-2-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
3-a	 <p>N-((1S, 5R)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>



3-b	 <p>N-((1R, 5S)-3-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
4-a	 <p>(1S,4S)-5-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонитрил</p>
4-b	 <p>(1R,4R)-5-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонитрил</p>
5-a	 <p>(S)-N-(5-циано-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>
5-b	 <p>(R)-N-(5-циано-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид</p>

6-a	 <p>N-((1R,5S)-3-циано-3-азабикакло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
6-b	 <p>N-((1S,5R)-3-циано-3-азабикакло[3.2.0]гептан-1-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
7-a	 <p>N-((1S,2S,4R)-7-циано-7-азабикакло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
7-b	 <p>N-((1R,2R,4S)-7-циано-7-азабикакло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
8-a	 <p>N-[(1R,4R,5S)-2-циано-2-азабикакло[2.1.1]гексан-5-ил]-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

8-b	 <p>N-((1S,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
9-a	 <p>(S)-N-(5-циано-2-оха-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
9-b	 <p>(R)-N-(5-циано-2-оха-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
13-a	 <p>N-((1S,4R,5S)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
13-b	 <p>N-((1R,4S,5R)-2-циано-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-ил)-3-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид</p>
20-a	 <p>N-((3aR,6aS)-2-цианогексагидроциклопента[с]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>
20-b	 <p>N-((3aS,6aR)-2-цианогексагидроциклопента[с]пиррол-3a(1H)-ил)-5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-44, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования USP30 у пациента.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-44, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения нейродегенеративного расстройства.

47. Фармацевтическая композиция по п.46, где нейродегенеративным расстройством является болезнь Паркинсона.

