

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041627**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.16

(21) Номер заявки
202090871

(22) Дата подачи заявки
2018.10.05

(51) Int. Cl. **C07C 261/04** (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ПЕПТИДАЗУ**
30

(31) **62/569,177**

(32) **2017.10.06**

(33) **US**

(43) **2020.07.03**

(86) **PCT/US2018/054520**

(87) **WO 2019/071073 2019.04.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Каравелла Джастин, Хан Бинсун,
Лю Цуйсянь, Иоаннидис Стефанос,
Бакмелтер Александр Джозеф, Ричард
Дэвид Джеймс, Мартин Мэттью В.,
Миске Стивен, Мент Скот (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **CID-116045277**

CID-116214356

AHMED H.E.A. и др. Methods for Computer-Aided Chemical Biology. Part 5: Rationalizing the Selectivity of Cathepsin Inhibitors on the Basis of Molecular Fragments and Topological Feature Distributions, Chemical Biology & Drug Design. 2009, Т. 74, сс. 129-141, <doi:10.1111/j.1747-0285.2009.00848.x>, с 130, правая кол. 1- и 3-е соединения

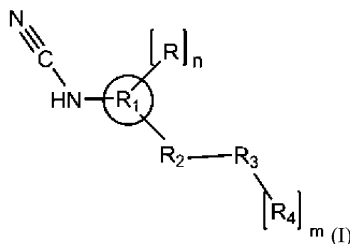
SATHE M. и др. Efficient synthesis of N-cyano α and -amino β esters. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, 2008, Т. 38, сс. 1375-1380, <doi: 10.1080/00397910801914145>, с 1378, табл. 2, соединения 4a, 4c

"Pubchem CID 21516572" Date Created: 05 December 2007 (05.12.2007) Date Accessed: 15 January 2019 (15.01.2019); pg. 3, compound listed

WO-A1-2016156816

US-A1-20170247365

(57) Изобретение относится к химическим соединениям формулы (I), применимым в качестве ингибиторов убиквитин-специфической пептидазы 30 (USP30), фармацевтическим композициям, содержащим данные химические соединения, и к способам применения данных химических соединений. Химические соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться при лечении заболевания, нарушения или состояния, включающего, среди прочих болезней, митохондриальную дисфункцию, нейродегенеративные заболевания, заболевания двигательных нейронов, метаболические нарушения и рак.

**B1****041627****041627****B1**

Настоящая патентная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной патентной заявки США № 62/569177 от 6 октября 2017 года, которая включена в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым химическим соединениям, способам их получения, синтеза и производства, которые могут действовать как ингибиторы убиквитин-специфической пептидазы 30 (USP30), члена семейства деубиквитирующих (DUB) ферментов. Настоящее изобретение также описывает использование таких ингибиторов USP30 при лечении заболеваний или нарушений, связанных с ферментами USP30, таких как лечение заболеваний или нарушений, вызванных митохондриальной дисфункцией, нейродегенеративных заболеваний и лечение рака. В частности, настоящее изобретение касается химических соединений и композиций, ингибирующих USP30, способов лечения заболеваний или нарушений, связанных с USP30, а также способов синтеза этих соединений.

Уровень техники

Система убиквитинирования представляет собой в высокой степени регулируемый процесс, который влияет на широкий спектр клеточных активностей и физиологических процессов. Дисрегуляция этой системы обычно связана с рядом заболеваний человека, включающих, среди прочих, рак, нейродегенеративные нарушения, мышечные дистрофии и кардиомиопатии (Popovic et al., *Nature Medicine* 2014, 20, 1242-1253). Убиквитинирование является обратимым процессом, которому способствует группа белков, известных как деубиквитирующие ферменты (DUB), которые деконъюгируют убиквитин (Ub) из субстрата. DUB кодированы приблизительно 100 генами человека и разделяются на шесть семейств, при этом наибольшим семейством являются убиквитин-специфические протеазы (USP) с более чем 50 членами.

Убиквитин регулирует динамику и биогенез митохондрий, влияя на содержание и функцию этих органелл. Многие возрастные заболевания, в частности нейродегенеративные нарушения, связаны с митохондриальной дисфункцией и нарушением системы убиквитинирования (Ross et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16(8), 19458-19476).

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой нейродегенеративное нарушение, которым страдают более 10 млн человек во всем мире, включая 60000 новых диагнозов в год только в США (Parkinson's Disease Foundation, www.pdf.org). PD характеризуется потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции. Хотя точный механизм потери нейронов еще выяснен не полностью, все большее количество данных связывает митохондриальную дисфункцию с уязвимостью дофаминергических нейронов.

Митофагия, разрушение дисфункциональных митохондрий путем аутофагии, по-видимому, является особенно важной у некоторых генетически определенных подгрупп пациентов с болезнью Паркинсона. Мутации с потерей функции в PRKN (ген, кодирующий белок паркин) существуют как форма аутомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма (AR-JP) (Shimura et al., *Nat. Genet.* 2000, 25(3), 302-305; Sriram et al., *Hum. Mol. Genet.* 2005, 14(17), 2571-2586; Ekholm-Reed et al., *Mol. Cell Biol.* 2013, 33(18), 3627-3643). В конце 1990-х годов в ходе генетического анализа японских семей выяснилось, что мутации в PARK2 (nPRKN) ответственны за AR-JP (Matsumine et al., *Am. J. Hum. Genet.* 1997, 60(3), 588-596). Последующие исследования различных этнических популяций независимо воспроизводили связь между мутациями PRKN и ранним началом PD. Более позднее генетическое исследование идентифицировало мутации в PINK1, которые приводят к раннему рецессивному PD (Valente et al., *Science*. 2004, 304(5674), 1158-1160; Valente et al., *Ann. Neural.* 2004, 56(3), 336-341).

Паркин (E3 убиквитинлигаза) и PINK1 (киназа) являются ключевыми регуляторами митофагии. В нормальных митохондриях локализация PINK1 по отношению к внешней митохондриальной мембране (MOM) и воздействие цитозоля ограничиваются быстрым импортом во внутреннюю митохондриальную мембрану (MIM). После локализации в MIM, PINK1 обрабатывается различными протеазами, такими как пресенилин-ассоциированная ромбовидная протеаза (PARL), с образованием обрезанной версии PINK1, которая впоследствии разрушается протеасомой (Meissner et al., *Autophagy*. 2015, 11(9), 1484-1498). При митохондриальной деполяризации или дисфункции PINK1 накапливается во внешней митохондриальной мембране (MOM), рекрутируя и активируя паркин посредством PINK1-зависимого фосфорилирования убиквитина и паркина. В результате, активированный паркин убиквитинирует MOM-белки, такие как TOMM20, иницируя митофагию (Pickrell et al., *Neuron*. 2015, 85(2), 257-273).

USP30 встраивается в MOM с ее каталитическим доменом DUB, ориентированным в сторону цитозоля и, как было показано, антагонизирует опосредованное паркином убиквитинирование общих субстратов, следовательно, противодействует опосредованной паркином митофагии. Сайленсинг генов USP30 приводит к усилению убиквитинирования нескольких субстратов паркина с последующим усилением митофагии. В модельных организмах деплеция USP30 позволяет избавиться от дефектов митофагии, обусловленных патогенными мутациями паркина, а также восстановить морфологию и функцию митохондрий, а также уровни дофамина (Nakamura et al., *Mol. Biol. Cell.* 2008, 19(5), 1903-1911; Bingol et al., *Nature* 2014, 510(7505):370-5). Таким образом, ингибирование USP30 может представлять собой новую парадигму лечения PD, с помощью стимулирования восстановления митохондрий.

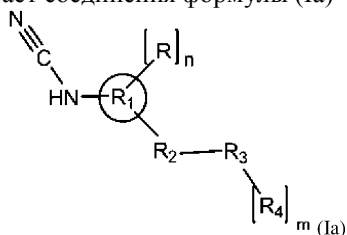
Ингибирование USP30 может также принести пользу пациентам с другими показаниями, которые

связаны с функционированием митохондрий, включая, без ограничения, нейродегенеративные заболевания, заболевания двигательных нейронов, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, психические заболевания, остеоартрит и рак. Например, митохондрии играют центральную роль в апоптозной гибели клеток. Ключевым событием в этом процессе является BAX/BAK-зависимая пермеаблизация внешней мембраны митохондрий. USP30 регулирует BAX/BAK-зависимый апоптоз, и ее депляция повышает чувствительность раковых клеток к АВТ-737, BCL-2 ингибитору/ВНЗ-миметику (Liang et al., EMBO reports 2015, 16, 618-627). Эти исследования наводят на мысль о полезности ингибитора USP30 в противораковой терапии.

В связи с этим существует потребность в соединениях-ингибиторах USP30. Такие соединения могли бы быть полезными, например, в разработке новых методов лечения болезни Паркинсона.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (Ia)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R независимо выбирают из водорода, OH , CN , (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп и (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R_1 ;

R_1 представляет собой 4-членную циклическую или гетероциклическую группу;

R_2 выбирают из $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, линкеров с гетероатомом, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, карбонилалкильных групп и карбонилгетероалкильных групп, где алкильная часть карбонилалкильных и карбонилгетероалкильных групп может необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 или с другой группой X , когда присутствует несколько групп X ;

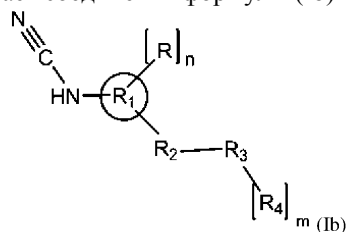
R_3 выбирают из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R ;

R_4 независимо выбирают из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y ;

Y независимо выбирают из водорода, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (Ib)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R независимо выбирают из водорода, OH , CN , (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп и (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R_1 ;

стемы с R_1 ;

R_1 выбирают из 3-6-членных циклических или гетероциклических групп;

R_2 выбирают из карбонилгетероалкильных групп, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 или с другой группой X , когда присутствует несколько групп X ;

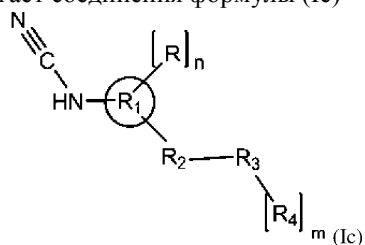
R_3 выбирают из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R ;

R_4 независимо выбирают из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y ;

Y независимо выбирают из водорода, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (Ic)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где

R независимо выбирают из водорода, OH , CN , (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп и (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R_1 ;

R_1 представляет собой 4-членную циклическую или гетероциклическую группу;

R_2 представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 или с другой группой X , когда присутствует несколько групп X ;

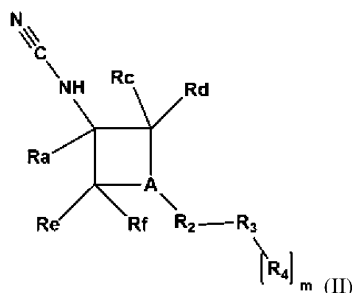
R_3 выбирают из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R ;

R_4 независимо выбирают из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y ;

Y независимо выбирают из водорода, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (II)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где А представляет собой N или CR_b;

R_a выбирают из группы, состоящей из водорода и (C₁-C₆)алкильных групп;

R_b выбирают из группы, состоящей из: водорода, галогена, OH, (C₁-C₆)алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R₅, и (C₁-C₆)алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или более R₅; или

R_b и X вместе образуют (C₃-C₆)спироциклический циклоалкил или (C₃-C₆)спироциклический гетероциклоалкил;

каждый из R_c, R_d, R_e и R_f независимо выбирают из группы, состоящей из: водорода, галогена, -OR₅ и (C₁-C₆)алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R₅;

R₂ выбирают из группы, состоящей из C(O)N(X), N(X)C(O);

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R_b или R₃;

R₃ выбирают из группы, состоящей из: (C₁-C₆)алкила (например, линкера к R₄, или когда X образует циклоалкил вместе с R₃), (C₃-C₆)циклоалкил, (C₁-C₆)гетероалкил (например, когда X образует гетероцикл вместе с R₃), арил, имеющий 1-3 ароматических кольца (включая арильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R) и гетероарил, имеющий 1-3 ароматических кольца (включая гетероарильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R);

R₄ (присутствует, когда m равен 1 или 2) независимо выбирают из алкильных групп, циклоалкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y;

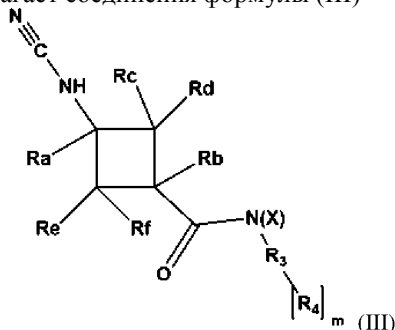
R₅ выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, (C₁-C₃)алкильных групп и (C₁-C₃)алкоксигрупп;

R независимо выбирают из водорода, OH, CN, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп, (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп, (C₃-C₆)циклоалкилоксигрупп и (C₁-C₆)алкоксиалкильных групп;

Y независимо выбирают из водорода, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)гетероалкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп, (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп, (C₅-C₈)арильных групп, (C₄-C₈)гетероарильных групп и (C₄-C₈)гетероарильных групп, замещенных C₁-C₃ алкилом; и

m равно 0, 1 или 2.

Настоящее изобретение предлагает соединения формулы (III)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R_a выбирают из группы, состоящей из водорода и (C₁-C₆)алкильных групп;

R_b выбирают из группы, состоящей из: водорода, галогена, OH, (C₁-C₆)алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R₅, и (C₁-C₆)алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или более R₅; или

R_b и X вместе образуют (C₃-C₆)спироциклический циклоалкил или (C₃-C₆)спироциклический гетероциклоалкил;

каждый из R_c , R_d , R_e и R_f независимо выбирают из группы, состоящей из: водорода, галогена, $-OR_5$ и (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R_b или R_3 ;

R_3 выбирают из группы, состоящей из: (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_3) гетероалкила и 5-10-членных циклических, гетероциклических, арильных и гетероарильных групп, где любые кольца могут быть необязательно замещены 1 или 2 группами R ;

R_4 (присутствует, когда m равен 1 или 2) независимо выбирают из алкильных групп, циклоалкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y ;

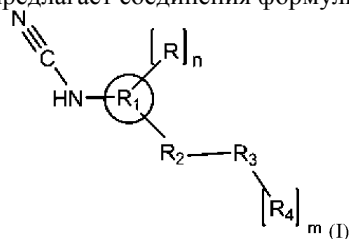
R_5 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , (C_1-C_3) алкильных групп и (C_1-C_3) алкоксигрупп;

R независимо выбирают из водорода, OH , CN , (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_3-C_6) циклоалкилоксигрупп и (C_1-C_6) алкоксиалкильных групп;

Y независимо выбирают из водорода, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп, замещенных C_1-C_3 алкилом; и

m равно 0, 1 или 2.

Настоящее изобретение также предлагает соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R независимо выбирают из водорода, OH , CN , (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп и (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R_1 ;

R_1 выбирают из 3-6-членных циклических или гетероциклических групп;

R_2 выбирают из $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, линкеров с гетероатомом, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, карбонилалкильных групп и карбонилгетероалкильных групп, где алкильная часть карбонилалкильных и карбонилгетероалкильных групп может необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 или с другой группой X , когда присутствует несколько групп X ;

R_3 выбирают из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R ;

R_4 независимо выбирают из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y ;

Y независимо выбирают из водорода, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием убиквитин-специфической пептидазы 30 (USP30). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с ингибированием USP30, эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из со-

единений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования USP30. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения нейродегенеративных заболеваний. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

Предпочтительно соединения изобретения предназначены для использования в способе лечения болезни Паркинсона, где способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно химическое соединение, выбранное из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к по меньшей мере одному химическому соединению, выбранному из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием USP30.

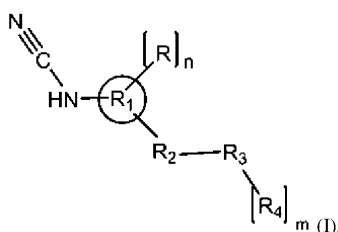
Другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, для лечения заболевания, связанного с ингибированием USP30.

Как резюмировано выше и подробно изложено ниже, настоящее изобретение относится к химическим соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность USP30. Изобретение также относится к способам лечения, профилактики или ослабления заболевания или нарушения, в которых USP30 играет определенную роль, путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров. Способы настоящего изобретения могут использоваться при лечении ряда USP30-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования активности USP30. Описанное здесь ингибирование USP30 обеспечивает новый подход к лечению, предотвращению или облегчению заболеваний, включая, без ограничения, рак.

Подробное описание

Настоящее изобретение описывает соединения, которые ингибируют USP30. Соединения, которые ингибируют USP30, могут использоваться при разработке новых способов лечения заболеваний или нарушений, связанных с ферментами USP30, как, например, лечение заболеваний или нарушений, вызванных митохондриальной дисфункцией, нейродегенеративных заболеваний и при лечении рака. В частности, настоящее изобретение касается химических соединений и композиций, ингибирующих USP30, способов лечения заболеваний или нарушений, связанных с USP30, и способов синтеза этих соединений. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой ингибиторы USP30, имеющие значение $IC_{50} < 10$ мкМ и $> 0,001$ мкМ при тестировании в биохимическом анализе примера А, приведенного в настоящем документе. Предпочтительно, соединения по изобретению представляют собой ингибиторы USP30, имеющие значение $IC_{50} < 1$ мкМ и $> 0,001$ мкМ при тестировании в биохимическом анализе примера А, приведенного в настоящем документе.

В первом аспекте изобретения описаны химические соединения, выбранные из соединений формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R, R₁, R₂, R₃, R₄, n и m являются такими, как описано в данном документе выше. В дополнительных аспектах настоящего изобретения предлагаются соединения формул (Ia), (Ib) и (Ic) и их фармацевтически

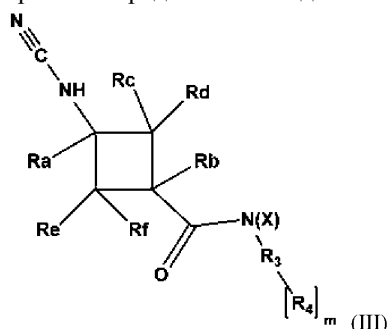
приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, как описано в данном документе выше.

В дополнительном аспекте изобретения предложены соединения формулы (II)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где A , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y и m являются такими, как описано в данном документе выше.

В дополнительном аспекте изобретения предложены соединения формулы (III)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y и m являются такими, как описано в данном документе выше.

Подробности изобретения приведены в прилагаемом ниже описании. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться на практике или при проверке настоящего изобретения, иллюстративные способы и материалы будут описаны ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут ясны из описания и из формулы изобретения. В данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают соответствия во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Формы слов единственного числа используются в настоящем описании для обозначения одного или более (например, по меньшей мере одного) грамматического объекта. Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "и/или" используется в данном описании для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не должен) содержать другие заместители (например, гетероатомы). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, чистый углеводород). В качестве альтернативы, та же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент обладает возможностью включения других функциональных групп, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, OH , CN , $-COOH$, $-CH_2CN$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-O-(C_2-C_6)$ алкенил, $-O-(C_2-C_6)$ алкинил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, OH , $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-OC(O)O(C_1-C_6)$, NH_2 , $NH((C_1-C_6)$ алкил), $N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ алкил, $-S(O)_2(C_1-C_6)$ алкил, $-S(O)NH(C_1-C_6)$ алкил и $S(O)N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. В настоящем документе термин "необязательно замещенный" также относится к терминам "замещенный" или "незамещенный", значение которых описано ниже.

В настоящем документе термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент со-

держит один или более подходящих заместителей, причем заместители могут быть соединены с указанной группой или фрагментом в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может означать, что циклоалкил соединен с одним атомом арила с помощью связи или путем конденсации с арилом, имея два или более общих атома.

В настоящем описании термин "незамещенный" означает, что указанная группа не содержит каких-либо заместителей.

Если специально не указано иное, термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклических и т.п.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например, 1-5 заместителями, в любом месте присоединения. Примеры заместителей включают, без ограничения, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆) алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. Кроме того, при содержании двух конденсированных колец арильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем таких арильных групп включают, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и тому подобное.

Если специально не указано иное, "гетероарил" означает моновалентный моноциклический ароматический радикал из 5-24 атомов кольца или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов кольца, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой C. Гетероарил согласно определениям в настоящем документе также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O и S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, без ограничения, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиазолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиазинил, индолил, тиафен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазилил, имидазо[1,2-b]пиазолил, фуоро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиазоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиахроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиазинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуоро[3,2-c]пиридинил, фуоро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазилил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуоро[2,3-b]пиридинил, бензотиафенил, 1,5-нафтиридинил, фуоро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиазоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, тиено[2,3-d]тиазол, 1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[c][1,8]нафтиридин, 3H-индолил, и их производные. Кроме того, термины "гетероарил" и "гетероар-" в данном описании также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или место присоединения расположены на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуран, хроманил, тиахроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил, изоиндолил и дигидробензоксанил.

"Галоген" или "гало-" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

"Алкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают, без ограничения, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой "О" в цепи, например, -O(алкил). Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, группы метокси, этокси, пропокси, буюкси, т-буюкси или пентокси.

Термины "алкилен" или "алкиленил" относятся к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из

вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. Как определено в настоящем документе, алкилен может также представлять собой C_0 - C_6 алкилен. Алкилен может также представлять собой C_0 - C_4 алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, без ограничения, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и тому подобное.

Термин "карбонилалкил" означает алкильную группу, определенную, как указано выше, которая замещена одной или более группами $C(O)$.

Термин "карбонилгетероалкил" аналогичен определенной выше карбонилалкильной группе в том смысле, что алкильная группа, содержащая гетероатомы, такие как N, S, O ("гетероалкил"), замещена одной или более группами $C(O)$. Неограничивающие примеры карбонилгетероалкильных групп включают группы амидного, обратного амидного и алкиламидного типов, такие как $NXC(O)$, $C(X)_2NXC(O)$, $C(O)NX$, группы типа мочевины, такие как $NXC(O)NX$, где X выбирают из водорода, алкильных и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с другими группами на соединении, такими как R, R_1 , R_3 или с другой группой X, когда присутствует несколько групп X.

"Циклоалкил" или "карбоцикл" означает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Один или два кольцевых атома углерода в циклоалкильном кольце могут быть необязательно замещены $-C(O)-$ группой. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборан, норборен, бицикло[2.2.2]октан или бицикло[2.2.2]октен и их производные. C_3 - C_8 циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсирована (например, декалин) или соединена мостиковой связью (например, норборан).

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" означают моноциклические или полициклические кольца, содержащие углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, и в которых нет делокализованных электронов (ароматичность), общих для всех атомов углерода или гетероатомов кольца. Один или два кольцевых атома углерода в гетероциклоалкильном кольце могут быть необязательно замещены $-C(O)-$ группой. Гетероциклоалкильная кольцевая структура может быть замещена одним или более заместителями. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают, без ограничения, оксетан, азетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиранин, пирролидин, оксазолин, оксазолидин, тиазолин, тиазолидин, пиранин, тиопиранин, тетрагидропиранин, диоксалин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин S-оксид, тиоморфолин S-диоксид, пиперазин, азепин, оксепин, диазепин, тропан, оксазолидинон и гомотропан. В настоящем документе "гетероцикл" и "гетероциклоалкил" также включает мостиковые и спироциклические кольцевые системы, где по меньшей мере один атом представляет собой гетероатом. Гетероциклическое кольцо в качестве заместителя может присоединяться через кольцевой гетероатом (например, "N-связанный") или через кольцевой углерод (например, "C-связанный").

Термин "гидроксиалкил" означает алкильную группу, определенную, как указано выше, которая замещена одной или более группами OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают $HO-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-$ и $CH_3-CH(OH)-$.

Используемый здесь термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, как определено в данном документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничения, трифторметил, дифторметил, пentaфторэтил, трихлорметил, и т.д.

Используемый здесь термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, как определено в данном документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничения, трифторметокси, дифторметокси, пentaфторэтокси, трихлорметокси, и т.д.

Термин "циано", используемый в данном описании, означает заместитель, имеющий атом углерода, присоединенный к атому азота тройной связью, например, $C\equiv N$.

Термин "сольват" относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения не должны ухудшать биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, без ограничения, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых вода является молекулой растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурное различие может заключаться в строении соединений (например, геометрические изомеры) или в способности соединения вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Применительно к стереоизомерам соединения формулы (I) могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут присутствовать в виде рацематов, рацемических смесей или в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Описание также включает фармацевтически композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типичные "фармацевтически прием-

лемые соли" включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амзонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавикуриат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глютамин, гликоллиларсанитат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, соль N-метилглюкаминаммония, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валерат.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающие, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или не относящегося к человеку примата, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или макак-резус.

Термин "эффективное количество", используемый в связи с соединением, представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин "носитель" в контексте настоящего изобретения охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Термин "лечение" по отношению к субъекту означает ослабление по меньшей мере одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение нарушения.

Термин "нарушение" в контексте настоящего описания означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

Термин "вводить" или "введение" в контексте настоящего описания означает либо непосредственное введение описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, или введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

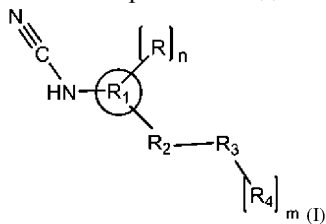
Термин "пролекарство", используемый в данном описании, означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболическим путем (например, гидролизом) в описанное соединение.

Используемый здесь термин "нейродегенеративное заболевание" включает, без ограничения, болезнь Альцгеймера и другие деменции, болезнь Паркинсона и другие синуклеинопатии, такие как множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви и нарушения, связанные с PD, прионную болезнь, кортикобазальную дегенерацию, лобно-височную деменцию, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазию, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Пика, хроническую травматическую энцефалопатию, деменцию боксеров, травматическое повреждение головного мозга, сосудистую деменцию, периферическую нейропатию и рассеянный склероз.

Формула I (и формулы (Ia), (Ib) и (Ic)).

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, выбранным из соединений формулы (I), и их фармацевтическим приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам, способным ингибировать USP30, которые пригодны для лечения заболеваний и нарушений, связанных с ингибированием USP30. Изобретение также относится к химическим соединениям, выбранным из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам, которые пригодны для ингибирования USP30.

Описываемые химические соединения выбирают из соединений формулы (I)



и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, где

Р независимо выбирают из водорода, OH, CN, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп и (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R_1 ;

R_1 выбирают из 3-6-членных циклических или гетероциклических групп;

R_2 выбирают из $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, линкеров с гетероатомом, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, карбонилалкильных групп и карбонилгетероалкильных групп, где алкильная часть карбонилалкильных и карбонилгетероалкильных групп может необязательно циклизироваться с R, R_1 или R_3 ;

X независимо выбирают из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R, R_1 или R_3 или с другой группой X, когда присутствует несколько групп X;

R_3 выбирают из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R;

R_4 независимо выбирают из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y;

Y независимо выбирают из водорода, OH, CN, $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, (C_5-C_8) арильных групп и (C_4-C_8) гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R выбирают из галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_1 выбирают из циклопропана, циклобутана, цикlopentана и циклогексана. В некоторых вариантах осуществления R_1 выбирают из циклобутана и cyclopentана. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пирролидин. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_1 представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_1 представляет собой гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_1 представляет собой предпочтительно циклобутан.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп, где группы необязательно циклизуются с соседними группами. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины, при этом амиды и обратные амиды необязательно циклизуются с соседними группами.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R, R_1 или R_3 . В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой амидную или обратную амидную группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой предпочтительно амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой обратный амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 выбирают из $C(O)N(X)$ и $N(X)C(O)$. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой предпочтительно $C(O)N(X)$. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой $N(X)C(O)$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец. В некоторых вариантах осуществления R_3 выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного и фенильного колец. В некоторых вариантах осуществления R_3 выбирают из циклических и гетероциклических колец.

В некоторых вариантах осуществления R_3 выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_4 выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R. В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп. В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_1 представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп и галогенов; R_2 выбирают из амидов или обратных амидов; R_3 выбирают из

C₁-C₃алкильных линкеров, тиазольных, фенильных, бензотиазольных, оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

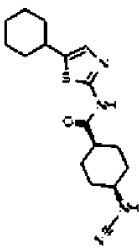
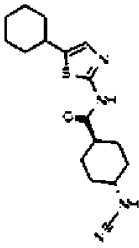
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R₁ представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп и галогенов; R₂ выбирают из амидов и обратных амидов, образующих спироциклические кольца с R₁; R₃ выбирают из тиазольных, фенильных и оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп и (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

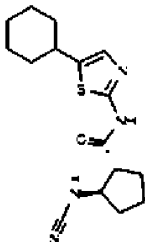
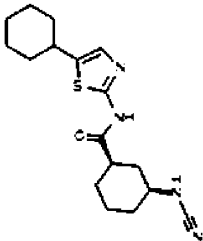
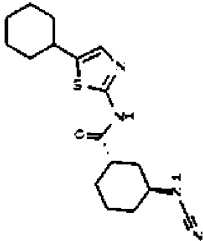
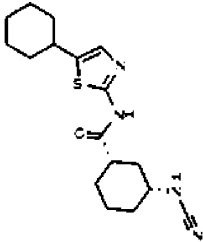
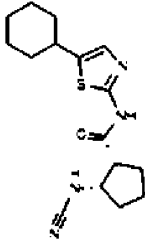
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, индольных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

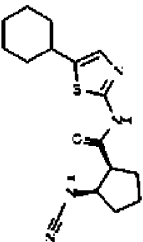
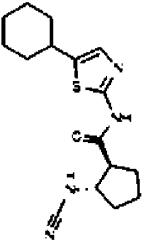
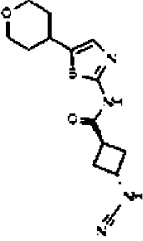
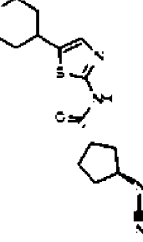
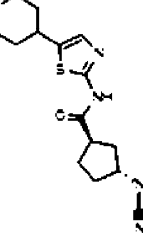
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, индольных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

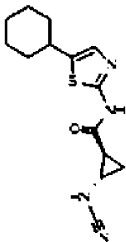
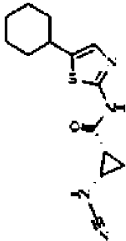
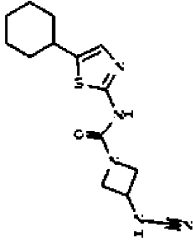
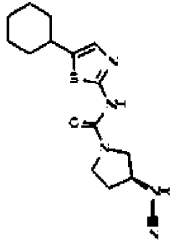
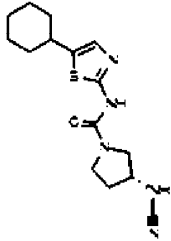
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, индольных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп.

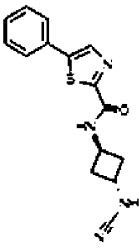
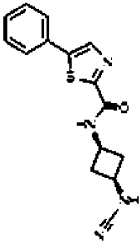
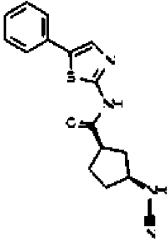
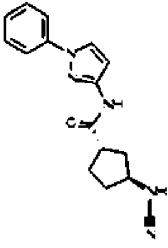
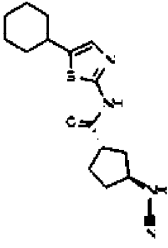
Неограничивающие иллюстративные соединения изобретения включают

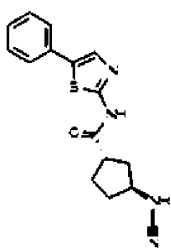
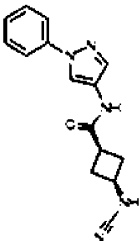
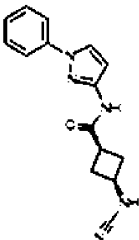
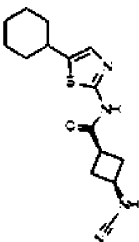
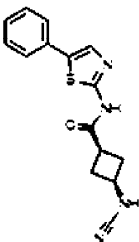
Пример №	Структура	Химическое наименование
Соединение 10-1		цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-2		транс-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

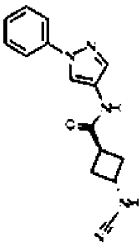
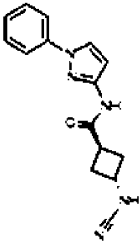
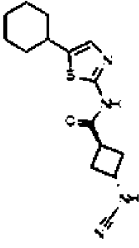
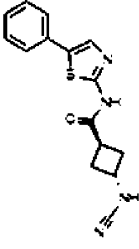
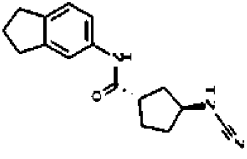
Соединение 10-3		(1R,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-4		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-6		(1S,3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-7		(1R,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид

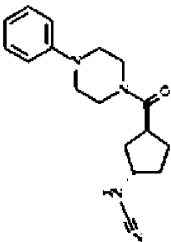
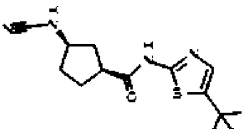
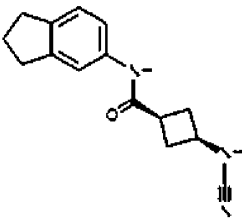
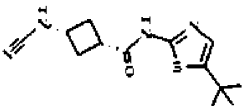
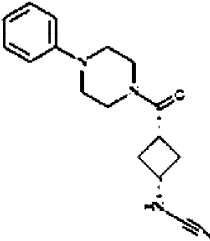
Соединение 10-8		(1S,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-9		(1S,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 1-1		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 10-10		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-11		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид

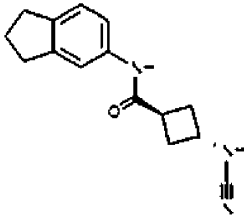
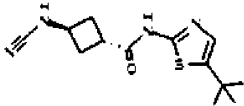
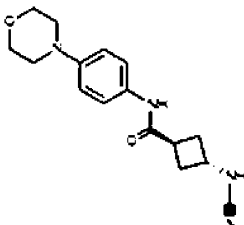
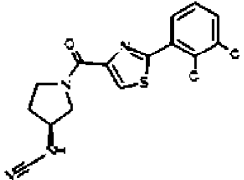
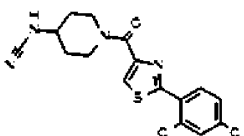
Соединение 11-1		транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид
Соединение 11-2		цис-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид
Соединение 2-1		3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид
Соединение 2-2		(3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид
Соединение 2-3		(3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид

Соединение 3-1		5-фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид
Соединение 4-1		5-фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид
Соединение 12-1		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 12-2		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 12-3		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид

Соединение 12-4		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 5-1		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-3		цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-цикогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 12-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопентан-1-карбоксамид

Соединение 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклопентил]амино}карбонитрил
Соединение 12-7		(1S,3R)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-11		{[цис-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]амино}карбонитрил

Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пирролидин-3-ил]амино} карбонитрил
Соединение 12-9		((1-[2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пиперидин-4-ил}амино)карбонитрил

Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (I), также может быть применен к любому из соединений формул (Ia), (Ib), (Ic), (II) и (III), описанных в настоящем документе.

Формула (Ia).

В любом из описанных выше вариантов осуществления формулы (I) соединение формулы (I) может быть соединением формулы (Ia), как описано в данном документе выше. Соединения формулы (Ia) соответствуют соединениям формулы (I), где R₁ представляет собой 4-членную циклическую или гетероциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R выбирают из галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₁ представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₁ представляет собой гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₁ представляет собой предпочтительно циклобутан.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₂ выбирают из амидов,

обратных амидов и мочевины.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп, где группы необязательно циклизуются с соседними группами. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины, при этом амиды и обратные амиды необязательно циклизуются с соседними группами.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) выше R_2 представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R , R_1 или R_3 . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 представляет собой амидную или обратную амидную группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 представляет собой предпочтительно амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 представляет собой обратный амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 выбирают из $C(O)N(X)$ и $N(X)C(O)$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 представляет собой предпочтительно $C(O)N(X)$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_2 представляет собой $N(X)C(O)$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_3 выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного и фенильного колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_3 выбирают из циклических и гетероциклических колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_3 выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_4 выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_4 выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R_4 выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R .

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) m равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R_1 представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R ; R выбирают из (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп и галогенов; R_2 выбирают из амидов или обратных амидов; R_3 выбирают из C_1-C_3 алкильных линкеров, тиазольных, фенильных, бензотиазольных, оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R ; R_4 выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y ; Y выбирают из (C_1-C_6) алкильных групп, (C_3-C_6) циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R_1 представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R ; R выбирают из (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп и галогенов; R_2 выбирают из амидов и обратных амидов, образующих спироциклические кольца с R_1 ; R_3 выбирают из тиазольных, фенильных и оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R ; R_4 выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y ; Y выбирают из (C_1-C_6) алкильных групп и (C_3-C_6) циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R_1 представляет собой циклобутан, R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R_4 выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R .

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R_1 представляет собой циклобутан, R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R_4 выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R .

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R_1 представляет собой циклобутан, R_2 выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R_4 выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп.

Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (Ia), также может быть применен к любому из соединений формул (I), (Ib), (Ic), (II) и (III), описанных в настоящем документе. Формула (Ib).

В любом из описанных выше вариантов осуществления соединения формулы (I) может быть соединением формулы (Ib), как описано в данном документе выше. Соединения формулы (Ib) соответствуют соединениям формулы (I), где R_2 представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная

часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R, R₁ или R₃.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R выбирают из галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₁ представляет собой 4-членную циклическую или гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₁ представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₁ представляет собой гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₁ представляет собой предпочтительно циклобутан.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ выбирают из гетерокарбонилалкильных групп, где группы необязательно циклизуются с соседними группами. В некоторых вариантах осуществления R₂ выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины, при этом амиды и обратные амиды необязательно циклизуются с соседними группами.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₂ представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R, R₁ или R₃. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ представляет собой амидную или обратную амидную группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ представляет собой предпочтительно амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ представляет собой обратный амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ выбирают из C(O)N(X) и N(X)C(O). В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ представляет собой предпочтительно C(O)N(X). В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₂ представляет собой N(X)C(O).

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₃ выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного и фенильного колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₃ выбирают из циклических и гетероциклических колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₃ выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₄ выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₄ выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) R₄ выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) m равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₁ представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп и галогенов; R₂ выбирают из амидов или обратных амидов; R₃ выбирают из C₁-C₃ алкильных линкеров, тиазольных, фенильных, бензотиазольных, оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₁ представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп и галогенов; R₂ выбирают из амидов и обратных амидов, образующих спироциклические кольца с R₁; R₃ выбирают из тиазольных, фенильных и оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп и (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и

R₄ выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп.

Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (Ib), также может быть применен к любому из соединений формул (I), (Ia), (Ic), (II) и (III), описанных в настоящем документе.

Формула (Ic).

В любом из описанных выше вариантов осуществления соединения формулы (I) может быть соединением формулы (Ia), как описано в данном документе выше. Соединения формулы (Ia) соответствуют соединениям формулы (I), где R₁ представляет собой 4-членную циклическую или гетероциклическую группу; и R₂ представляет собой карбонилгетероалкильную группу, где алкильная часть карбонилгетероалкильной группы может необязательно циклизироваться с R, R₁ или R₃.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R выбирают из галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₁ представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₁ представляет собой гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₁ представляет собой предпочтительно циклобутан.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₂ выбирают из гетерокарбонилалкильных групп, где группы необязательно циклизуются с соседними группами. В некоторых вариантах осуществления R₂ выбирают из амидов, обратных амидов и мочевины, при этом амиды и обратные амиды необязательно циклизуются с соседними группами.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ представляет собой амидную или обратную амидную группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ представляет собой предпочтительно амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ представляет собой обратный амид. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ выбирают из C(O)N(X) и N(X)C(O). В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ представляет собой предпочтительно C(O)N(X). В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₂ представляет собой N(X)C(O).

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₃ выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного и фенильного колец. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R₃ выбирают из циклических и гетероциклических колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₃ выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₄ выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₄ выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R₄ выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) m равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R₁ представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп и галогенов; R₂ выбирают из амидов или обратных амидов; R₃ выбирают из C₁-C₃алкильных линкеров, тиазольных, фенильных, бензотиазольных, оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R₁ представляет собой циклобутан, необязательно замещенный 1 или 2 R; R выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп и галогенов; R₂ выбирают из амидов и обратных амидов, образующих спироциклические кольца с R₁; R₃ выбирают из тиазольных, фенильных и оксазольных групп, необязательно замещенных 1 или 2 R; R₄ выбирают из циклических колец, алкильных групп и гетероарильных групп, необязательно замещенных 1 или 2 Y; Y выбирают из (C₁-C₆)алкильных групп и (C₃-C₆)циклоалкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

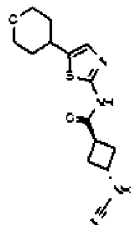
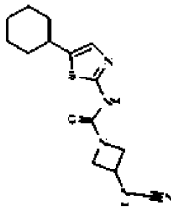
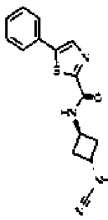
В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂ выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R₃ выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R₄ выбирают из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

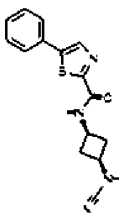
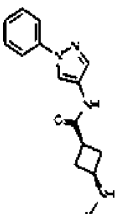
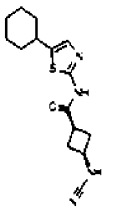
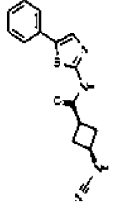
В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) выше R₁ представляет собой циклобутан, R₂

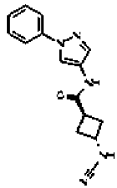
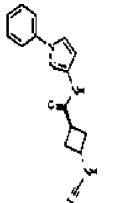
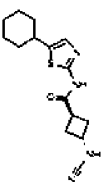
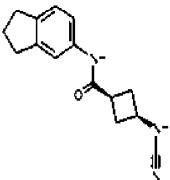
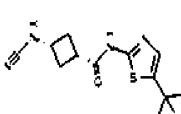
выбирают из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп (например, амидов, обратных амидов и мочевины, предпочтительно амидов), R_3 выбирают из арильных и гетероарильных колец (например, тиазольных, инденильных, пиразольных и фенильных колец), предпочтительно гетероарильных колец, и R_4 выбирают из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп.

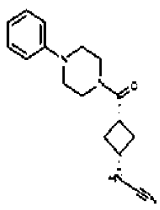
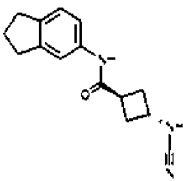
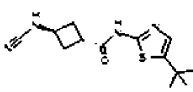
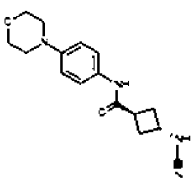
Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (Ia), также может быть применен к любому из соединений формул (I), (Ia), (Ib), (II) и (III), описанных в настоящем документе.

Неограничивающие иллюстративные соединения изобретения включают

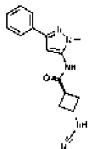
Пример №	Структура	Химическое наименование
Соединение 1-1		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 2-1		3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид
Соединение 3-1		5-фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид

Соединение 4-1		5-фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид
Соединение 5-1		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-3		цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 5-11		{[цис-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]амино} карбонил трил
Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры. Неограничивающие иллюстративные соединения изобретения также включают

Пример №	Структура	Химическое наименование
Соединение 1-2		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 1-19		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-20		(1r,3r)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-21		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-22		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-23		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-24		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-25		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-26		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид

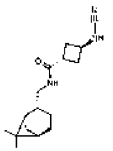
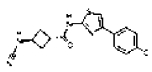
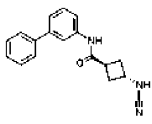
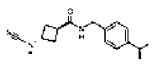
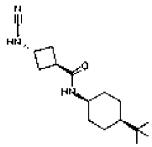
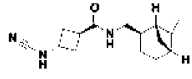
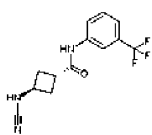
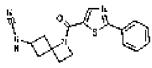
Соединение 1-27		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-28		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(2S)-оксан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-29		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-30		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-31		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-32		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-33		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-34		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 1-35		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил} циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-36		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-37		(1r,3r)-N-{5-[(2R)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-38		(1r,3r)-N-{5-[(2S)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-39		(1r,3r)-N-(5-хлор-1-циклогексил-1H-пиразол-3-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-40		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-(3-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-42		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид

Соединение 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-44		(1r,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-46		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-этилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-47		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-48		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-49		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-50		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид

Соединение 1-51		(1r,3r)-3-(3-(3-цианоамино)-N-[3-(3-цианофенил)-1,2-оксазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(3-(3-цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-53		(1r,3r)-3-(3-(3-цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-оксазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-54		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(3-(3-цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-55		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(3-(3-цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-56		(1s,3s)-3-(3-(3-цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-57		(1r,3r)-3-(3-(3-цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-58		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(3-(3-цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид

Соединение 1-59		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-60		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-61		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(2-фторфенил)-5-метилфенил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-62		(1r,3r)-N-(3-хлор-5-циклогексилфенил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-63		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-фтор-3-(пиперидин-1-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-64		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокс-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-65		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокс-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-66		(1s,3s)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокс-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид

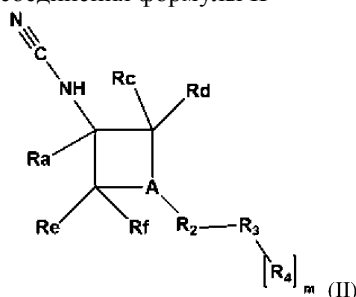
Соединение 1-67		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-69		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3-фенилфенил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-70		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[[4-(пропан-2-ил)фенил]метил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-71		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[(1s,4s)-4-трет-бутилциклогексил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-72		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 1-73		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(трифторметил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 3-2		{[1-(2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино}карбонитрил

Соединение 3-3		3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-[(1s,3s)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид
Соединение 3-4		{[(2r,4s)-5-{ 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил
Соединение 3-5		{[(4r,6s)-1-{ 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонитрил
Соединение 3-6		3-(3-цианофенил)-N-метил-N-[(1r,3r)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид
Соединение 6-1		{[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино} карбонитрил
Соединение 7-1		{[(2r,4s)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил
Соединение 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил
Соединение 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил

Соединение 8-1		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид
Соединение 9-1		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 9-2		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры. Формула II.

Изобретение также предлагает соединения формулы II



где A, R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, Y и m являются такими, как описано в данном документе выше.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой A предпочтительно представляет собой CR_b .

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_a представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_b выбирают из водорода, галогена, OH, (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 , и (C_1-C_6) алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или более R_5 .

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой каждый из R_a и R_b представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой каждый из R_c ,

R_d , R_e и R_f независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 . В некоторых вариантах осуществления формулы (II) каждый из R_c , R_d , R_e и R_f в соединениях формулы (II) представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 выбирают из амидов и обратных амидов. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 представляет собой амид. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 представляет собой обратный амид. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 выбирают из $C(O)N(X)$ и $N(X)C(O)$. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 предпочтительно представляет собой $C(O)N(X)$. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_2 представляет собой $N(X)C(O)$.

В предпочтительном варианте осуществления формулы (II) A представляет собой CR_b , и R_2 выбирают из амидов и обратных амидов. В одном варианте осуществления A представляет собой CR_b , и R_2 представляет собой обратный амид. Более предпочтительно A представляет собой CR_b , и R_2 представляет собой амид.

В предпочтительном варианте осуществления формулы (II) A представляет собой CR_b , и R_2 выбирают из $C(O)N(X)$ и $N(X)C(O)$. В одном варианте осуществления A представляет собой CR_b , и R_2 представляет собой $N(X)C(O)$. Более предпочтительно A представляет собой CR_b , и R_2 представляет собой $C(O)N(X)$.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой X выбирают из водорода и алкильных групп. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) X представляет собой H.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой X выбирают из алкильных групп и ге-

тероалкильных групп, и алкильные и гетероалкильные группы циклизуются с R_b или R_3 .

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_3 выбирают из группы, состоящей из арила, имеющего 1-3 ароматических кольца (включая арильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R), и гетероарила, имеющего 1-3 ароматических кольца (включая гетероарильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R). В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_3 представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1-3 ароматических кольца (включая гетероарильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R). В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_3 представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_3 представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо содержит два гетероатома, предпочтительно один атом азота и один атом серы. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_3 представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее один атом азота и один атом серы, предпочтительно тиазольное кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_3 выбирают из тиазольного, инденильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_4 представляет собой циклическую группу, например циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_4 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_4 представляет собой циклогексильную группу или фенильную группу. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_4 представляет собой циклогексильную группу. Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой R_4 представляет собой фенильную группу.

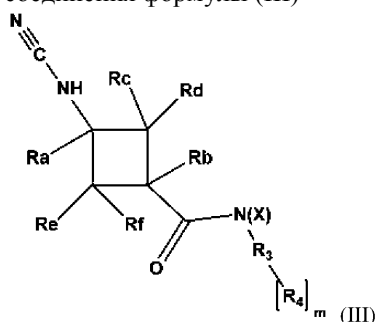
Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой A представляет собой CR_b , R_b выбирают из водорода и (C_1-C_6) алкильных групп, каждый из R_a , R_c , R_d , R_e и R_f представляет собой водород, R_2 представляет собой $C(O)N(X)$, X выбирают из водорода и алкильных групп, и R_3 представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо содержит один атом азота и один атом серы; и R_4 представляет собой циклическую группу или арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y.

Изобретение предлагает соединения формулы (II), в которой A представляет собой CR_b , R_b выбирают из водорода и (C_1-C_6) алкильных групп, каждый из R_a , R_c , R_d , R_e и R_f представляет собой водород, R_2 представляет собой $C(O)N(X)$, X выбирают из водорода и алкильных групп, и R_3 представляет собой тиазольное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R; и R_4 представляет собой 6-членную циклическую группу или арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y.

Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (II), также может быть применен к любому из соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (III), описанных в настоящем документе.

Формула III.

Изобретение также предлагает соединения формулы (III)



где R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R, R_3 , R_4 , R_5 , X, Y и m являются такими, как описано в данном документе выше.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R_a представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R_b выбирают из водорода, галогена, OH, (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 , и (C_1-C_6) алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или более R_5 .

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой каждый из R_d и R_b представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой каждый из R_c , R_d , R_e и R_f независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R_c , R_d , R_e и R_f в соединениях формулы (II) представляет собой водород.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой X выбирают из водорода и алкильных групп. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) X представляет собой H.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой X выбирают из алкильных групп и гетероалкильных групп, и алкильные и гетероалкильные группы циклизуются с R_b или R₃.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R₃ выбирают из группы, состоящей из арила, имеющего 1-3 ароматических кольца (включая арильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R), и гетероарила, имеющего 1-3 ароматических кольца (включая гетероарильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R). В некоторых вариантах осуществления изобретения R₃ в соединениях формулы (III) представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1-3 ароматических кольца (включая гетероарильные группы, необязательно замещенные 1 или 2 группами R). В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R. В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо содержит два гетероатома, предпочтительно один атом азота и один атом серы. В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее один атом азота и один атом серы, предпочтительно тиазольное кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₃ выбирают из тиазольного, индильного, пиразольного, фенильного, бензотиазольного и оксазольного колец.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R₄ представляет собой циклическую группу, например циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y. Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R₄ представляет собой арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y. Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R₄ представляет собой циклогексильную группу или фенильную группу. Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R₄ представляет собой циклогексильную группу.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R_b выбирают из водорода и (C₁-C₆)алкильных групп, каждый из R_a, R_c, R_d, R_e и R_f представляет собой водород, X выбирают из водорода и алкильных групп, и R₃ представляет собой гетероарильную группу, имеющую 1 ароматическое кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R, при этом ароматическое кольцо содержит один атом азота и один атом серы; и R₄ представляет собой циклическую группу или арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y.

Изобретение предлагает соединения формулы (III), в которой R_b выбирают из водорода и (C₁-C₆)алкильных групп, каждый из R_a, R_c, R_d, R_e и R_f представляет собой водород, X выбирают из водорода и алкильных групп, и R₃ представляет собой тиазольное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 группами R; и R₄ представляет собой 6-членную циклическую группу или арильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y.

Любой из признаков, описанных выше в контексте соединений формулы (III), также может быть применен к любому из соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (II), описанных в настоящем документе.

В данном описании утверждения, относящиеся к соединениям формулы (I), также могут быть применены к любому из соединений формулы (Ia), (Ib), (Ic), (II) и (III).

В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) являются энантиомерами. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения формулы (I) могут быть (+) или (-) энантиомерами.

Следует понимать, что в настоящее описание включены все изомерные формы, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается, что должны быть включены все таутомерные формы.

Соединения по изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства, могут существовать в своей таутомерной форме (например, в форме амида или простого иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются как часть настоящего изобретения.

Соединения изобретения могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений изобретения, а также их смеси, включая рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение изобретения включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем настоящего изобретения входят цис- и транс-формы, а также смеси. Каждое соединение, описанное в настоящем изобретении, включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для

рацемической формы, энантимерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Диастереомерные смеси можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь с помощью реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые соединения изобретения могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и считаются частью данного изобретения. Энантиомеры также могут быть разделены с помощью колонки хиральной ВЭЖХ.

Также возможно, что соединения изобретения могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы входят в объем данного изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) настоящих соединений (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как стереомеры, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем настоящего изобретения входят цис- и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Индивидуальные стереоизомеры соединений изобретения могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут быть смешаны, например, как рацематы, или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь S или R конфигурацию, как определено рекомендациями IUPAC 1974. Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и тому подобное, в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений описанных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть ингибиторами USP30.

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим USP30 IC₅₀ (мкМ) 1 мкМ или менее. Неограничивающие примеры соединений изобретения, имеющих USP30 IC₅₀ (мкМ) 1 мкМ или менее, включают примеры, которые приведены в таблицах A1-A3 ниже, имеющие активность, указанную как "+++" или "++++".

Настоящее изобретение предлагает соединения, имеющие USP30 IC₅₀ (мкМ) менее 0,5 мкМ.

Настоящее изобретение предлагает соединения, имеющие USP30 IC₅₀ (мкМ) менее 0,1 мкМ. Неограничивающие примеры соединений изобретения, имеющих USP30 IC₅₀ (мкМ) 1 мкМ или менее, включают примеры, которые приведены в табл. A1-A3 ниже, имеющие активность, указанную как "++++".

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, выбранным из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам, и фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно химическое соединение, выбранное из соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, нейродегенеративное заболевание выбирают из болезни Альцгеймера и других деменций, болезни Паркинсона и других синуклеинопатий, таких как множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви и нарушения, связанные с PD, прионной болезни, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, задней корковой атрофии, первичной прогрессирующей афазии, прогрессирующего супрануклеарного паралича, болезни Пика, хронической травматической энцефалопатии, деменции боксеров, травматического повреждения головного мозга, сосудистой деменции, периферической нейропатии и рассеянного склероза.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическое соединение, выбранное из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Описанные соединения настоящего изобретения могут вводиться в эффективных количествах для

лечения или профилактики нарушения и/или предотвращения его развития у субъектов.

Введение описанных соединений может быть выполнено посредством любого способа введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или локальное введение, например пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения описанные соединения могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные композиции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в виде разовых доз и в соответствии со стандартными фармацевтическими практиками. Кроме того, они могут также вводиться в виде внутривенной (как болюсной, так и инфузионной), внутривнутрибрюшинной, подкожной или внутримышечной формы, а также в виде любых используемых форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель, добавку или поверхностно-активное вещество. Соединения или фармацевтические композиции изобретения могут вводиться с помощью любого способа введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или локальное введение, например пероральное введение. В зависимости от предполагаемого способа введения описанные соединения или композиции могут находиться в твердой лекарственной форме, такой как, например, таблетки или пилюли, или тому подобное, иногда в виде разовых доз и в соответствии со стандартными фармацевтическими практиками. Также их можно вводить с использованием форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Соединения изобретения могут вводиться в эффективных количествах для лечения или профилактики нарушения и/или предотвращения его развития у субъектов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции настоящего изобретения путем смешивания по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого соединения настоящего изобретения и, необязательно, одного или более фармацевтически приемлемых носителей, добавок или эксципиентов. Фармацевтические композиции, содержащие соединение изобретения, могут быть получены согласно стандартным способам смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% описанного соединения по массе или объему. Лекарственные формы настоящего изобретения могут содержать смесь одного или более соединений данного изобретения и могут включать дополнительные материалы, известные специалистам в данной области в качестве фармацевтических эксципиентов. Стабилизирующие добавки могут быть включены в раствор средства доставки. Для некоторых лекарственных средств присутствие таких добавок способствует стабильности и диспергируемости средства в растворе. Стабилизирующие добавки могут использоваться в концентрации, находящейся в пределах примерно от 0,1 до 5 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,5 мас./об.%. Подходящие, но не ограничивающие, примеры стабилизирующих добавок включают аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, карбоновые кислоты и их соли, а также полилизин. В одном варианте осуществления стабилизирующими добавками являются аравийская камедь, желатин и метилцеллюлоза.

Представленные здесь соединения изобретения предпочтительно вводят в терапевтически эффективном количестве (например, в количестве, имеющем подходящий благоприятный терапевтический индекс). Количество и частоту введения соединений изобретения и/или их фармацевтически приемлемых солей можно регулировать в соответствии с мнением лечащего врача, принимая во внимание такие факторы, как возраст, состояние и размеры тела пациента, а также тяжесть симптомов медицинского состояния, подлежащего лечению. Режим дозирования, использующий описанное соединение, выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек или печени пациента; и конкретное используемое соединение. Врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, требуемого для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Реально используемая доза может варьировать в зависимости от требований пациента и тяжести состояния, подлежащего лечению. Определение надлежащего режима дозирования для конкретной ситуации находится в пределах компетентности специалиста в данной области. Для удобства суммарную суточную дозу можно разделить и вводить частями в течение дня по мере необходимости.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, такой как: а) разбавитель, как, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или

триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, сахаринат натрия, глюкоза и/или глицин; b) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; в частности, для таблеток; c) связующее средство, например алюмосиликат магния, крахмальный клейстер, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, например глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, например акациевая, трагакантовая камедь или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, например Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул PG-12, катекст 355, гелюцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, который увеличивает абсорбцию соединения, например, циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическое соединение, выбранное из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции могут быть получены согласно стандартным способам смешивания, гранулирования или покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% описанного соединения по массе или объему.

Режим дозирования, использующий описанное соединение, выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек или печени пациента; и конкретное используемое соединение. Врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, требуемого для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Эффективные количества дозы описанных соединений, при использовании для достижения указанных эффектов, находятся в диапазоне от примерно 0,5 мг до примерно 5000 мг описанного соединения, необходимого для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного химического соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которые могут иметь риск.

Способ синтеза соединений.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами, включая стандартные химические способы. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как частично показано на следующих схемах синтеза. На описанных ниже схемах хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются, когда это необходимо, в соответствии с общими принципами или химической структурой. Манипуляции с защитными группами осуществляют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Данные группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения при помощи способов, которые очевидны специалистам в данной области. Процессы отбора, а также условия реакций и порядок их проведения будут соответствовать способу получения соединений формулы (I).

Специалистам в данной области будет понятно, существует ли в соединениях формулы (I) стереоцентр. Соответственно, в настоящее изобретение включены возможные стереоизомеры (если не указаны в синтезе), а также включены не только рацемические соединения, но и индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно, чтобы соединение находилось в форме единичного энантиомера или диастереомера, возможно его получение путем стереоспецифичного синтеза или путем разделения конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала может осуществляться любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E.L. Eliel, S.H. Wilen, L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

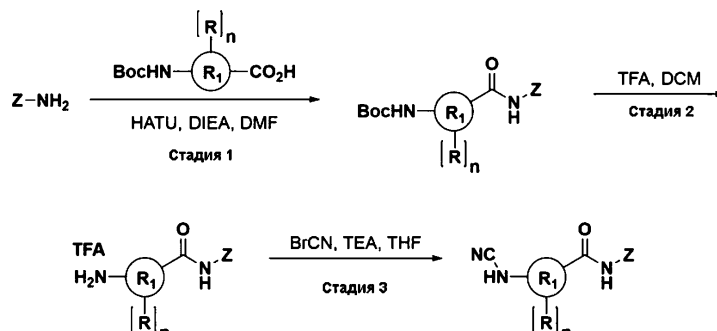
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с помощью известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

Получение соединений.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами, известными

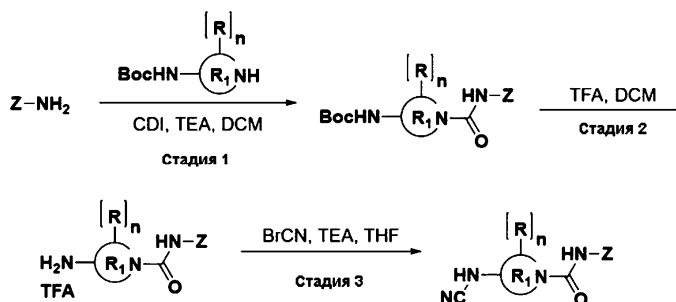
специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения настоящего изобретения можно синтезировать с использованием описанных ниже способов, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии, или их модификаций, как будет понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, без ограничения, способы, описанные ниже. Общие методики получения соединений настоящего изобретения описаны в общих схемах 1 и 2.

Общая схема 1



Общая методика. Вос-защищенная аминокислота может быть присоединена к амину (т.е. $Z-NH_2$) с использованием стандартного реагента сочетания (т.е. HATU) и основания (т.е. DIEA) в подходящем растворителе (т.е. DMF). Затем Вос-группа может быть удалена с использованием TFA или HCl в подходящем растворителе (т.е. DCM) с получением соответствующей соли неочищенного амина. Наконец, соль неочищенного амина можно привести в реакцию с бромистым цианом в подходящем растворителе (например, THF) с избытком основания (например, TEA или $NaHCO_3$) в диапазоне температур (т.е. от -20 до $25^\circ C$), что дает конечный продукт после очистки.

Общая схема 2



Общая методика. Моно-Вос-защищенный диамин можно обработать CDI и другим амином (т.е. $Z-NH_2$) в присутствии основания (т.е. DIEA) в подходящем растворителе (т.е. DCM) с получением соответствующего промежуточного соединения мочевины. Затем Вос-группа может быть удалена с использованием TFA или HCl в подходящем растворителе (т.е. DCM) с получением соответствующей соли неочищенного амина. Наконец, соль неочищенного амина можно привести в реакцию с бромистым цианом в подходящем растворителе (например, THF) с избытком основания (например, TEA или $NaHCO_3$) в диапазоне температур (т.е. от -20 до $25^\circ C$), что дает конечный продукт после очистки.

Примеры

Изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие данное изобретение в объеме или сущности конкретными описанными здесь методиками. Следует понимать, что примеры приводятся для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что при этом не предполагается никакого ограничения объема изобретения. Также следует понимать, что можно использовать и различные другие варианты осуществления, модификации или их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистами в данной области, без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и приборы.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков. Если не указано иное, реакции проводили в инертной атмосфере азота. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker или Varian при 300 или 400 МГц. Спектры даны в м.д. (δ), а константы взаимодействия, J, приведены в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (TMS). Масс-спектры получали с помощью одноквадрольного масс-спектрометра Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer (электрораспылительная ионизация с ионной ловушкой (ESI)). Данные по чистоте и масс-спектру с низкой разрешающей способностью измеряли с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (UPLC, СВЭЖХ) Waters Acquity I-class, фотодиодного детектора Acquity, детектора рас-

сеяния Acquity Evaporative Light Scattering Detector (ELSD) и масс-спектрометра Waters ZQ. Данные получали с использованием программного обеспечения Waters MassLynx 4.1 и чистоту оценивали с помощью УФ-излучения с длиной волны 220 нм, испарительной детекции светорассеяния (ELSD) и электрораспылительной ионизации в режиме положительных ионов (ESI). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,150 мм; Скорость потока: 0,6 мл/мин; Растворитель А (95/5/0,1%: 10 mM формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), Растворитель В (95/5/0,09%: ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, выдерживание 100% В до 2,2 мин и 5% В на 2,21 мин. Очистку препаративной ВЭЖХ проводили, как указано ниже. Иногда определялась абсолютная конфигурация разделенных энантиомеров соединений в описанных здесь примерах. Во всех остальных случаях абсолютная конфигурация разделенных энантиомеров не определялась, и в этих случаях конфигурация разделенных материалов обозначалась в каждом случае R или S произвольно.

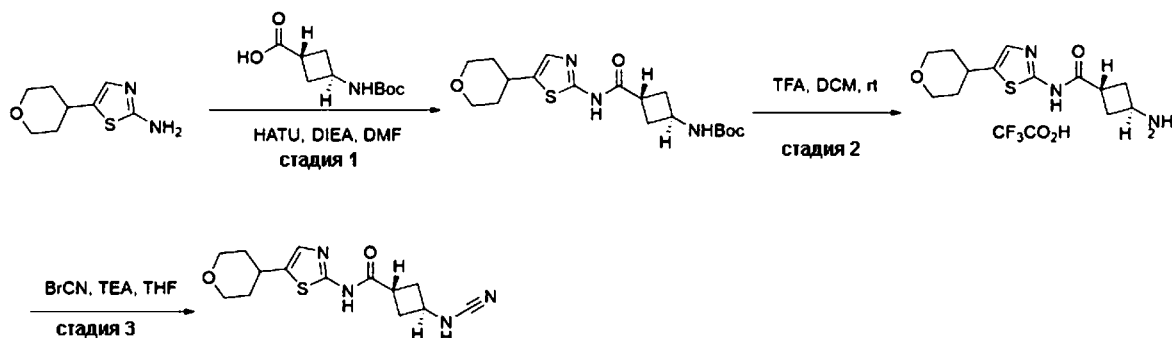
Сокращения, используемые в следующих примерах и в других разделах описания

Сокращение	Наименование
атм	атмосферы
AcOH	уксусная кислота
Boc	t-бутоксикарбонил
CDI	1,1'-карбонилдимидазол
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан, метилхлорид
DIEA	диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMF	N, N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилиазид
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ES	электрораспыление
Et ₃ N	триэтиламин
Et ₂ O	простой диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	часы
H ₂ O	вода
HATU	1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
HBTU	N, N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат
HCl	соляная кислота
HOBT	гидроксibenзотриазол

IPA	изопропанол
K ₂ CO ₃	карбонат калия
LDA	диизопропиламид лития
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мин	минуты
МС	масс-спектрометрия
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
не опр.	не определяли
NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NMP	N-метил-2-пирролидон
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	дихлорметановый аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)
петр. эфир	простой петролейный эфир
PhI(OAc) ₂	(диацетоксийод)бензол
преп-ВЭЖХ	препаративная жидкостная хроматография высокого давления
преп-ТСХ	препаративная тонкослойная хроматография
кт	комнатная температура
RT	время удерживания
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
t-BuOH	трет-бутанол
TBS	трет-бутил(диметил)силил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Примеры синтеза соединений формулы (I).

Пример 1. Транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид (соединение 1-1)



Стадия 1. трет-Бутил(транс-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-илкарбамоил)циклобутилкарбамат.

Раствор транс-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоновой кислоты (169 мг, 0,786 ммоль), HATU (298 мг, 0,790 ммоль), 5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-амин (120 мг, 0,650 ммоль) и DIEA (0,320 мл, 1,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ТСХ на пластине (проявляющий растворитель: 20:1 дихлорметан/метанол) с получением трет-бутил(транс-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-илкарбамоил)циклобутилкарбамата в виде желтого твердого вещества (80,0 мг). ЖХМС (ES, m/z) 382 [M+H]⁺.

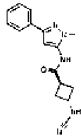
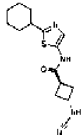
Стадия 2. Транс-3-амино-N-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

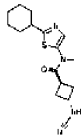
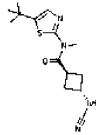
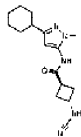
Раствор трет-бутил(транс-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-илкарбамоил)циклобутилкарбамата (80,0 мг, 0,210 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением транс-3-амино-N-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла (90,0 мг). ЖХМС (ES, m/z) 282 [M+H]⁺.

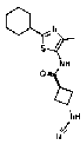
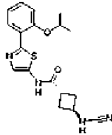
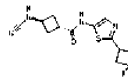
Стадия 3. Транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид.

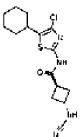
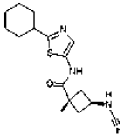
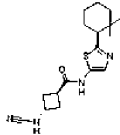
Бромистый циан (19,0 мг, 0,180 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору транс-3-амино-N-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-ил)циклобутанкарбоксамида 2,2,2-трифторацетата (70,0 мг, 0,180 ммоль) и TEA (0,074 мл, 0,530 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -20°C. Затем реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (315 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (коллонка: XBridge BEH130 RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм150 мм; подвижная фаза, А: вода (10 mM NH₄HCO₃) и В: ACN (от 10% до 40% в течение 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 нм) с получением транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамида в виде белого твердого вещества (5,40 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ 11,92 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,92-3,79 (м, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,88-1,83 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z 307,2 [M+H]⁺.

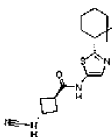
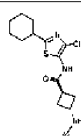
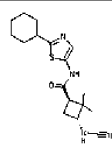
Следующие соединения были синтезированы в соответствии с общей схемой 1

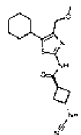
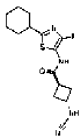
Пример №	Структура	Химическое наименование	МС m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
Соединение 1-2		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	296	10,01 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,51-2,47 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 2H)
Соединение 1-3		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	305	11,13 (ушир. с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H),

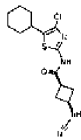
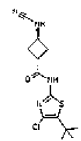
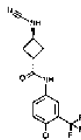
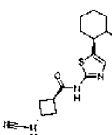
				1,80-1,70 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,51-1,31 (м, 4H), 1,31-1,15 (м, 1H)
Соединение 1-4		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	319	7,56-7,38 (м, 1H), 7,28-7,05 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,17- 3,05 (м, 1H), 2,97- 2,80 (м, 1H), 2,46- 2,35 (м, 1H), 2,35- 2,25 (м, 2H), 2,08- 1,87 (м, 3H), 1,80- 1,62 (м, 3H), 1,51- 1,29 (м, 4H), 1,29- 1,19 (м, 1H)
Соединение 1-5		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	293	7,33-7,20 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,60- 2,51 (м, 2H), 2,35- 2,28 (м, 2H), 1,33 (с, 9H)
Соединение 1-6		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	302	9,80 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,84- 3,76 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,33-3,15 (м, 1H), 2,50-2,45 (м, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,85-1,83 (м, 2H), 1,73-1,72 (м, 2H), 1,65 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,37-1,26 (м, 4H),

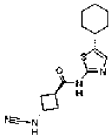
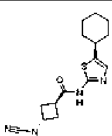
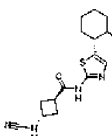
				1,25-1,15 (м, 1H)
Соединение 1-7		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	319	10,19 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 5H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,43-1,27 (м, 4H), 1,25-1,13 (м, 1H)
Соединение 1-8		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	357	8,22 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 4,93-4,91 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 2H), 2,33-2,08 (м, 2H), 1,43 (д, J=5,6 Гц, 6H)
Соединение 1-9		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[2-(3,3-дифторциклобутил)-1,3-тиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид	313	11,28 (ушир. с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,95-2,77 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,45 (с,

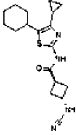
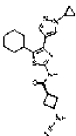
				2H), 2,29-2,19 (м, 2H)
Соединение 1-10		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	339, 341	12,10 (ушир. с, 1H), 7,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,42-1,17 (м, 5H)
Соединение 1-11		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	319	11,83 (ушир. с, 1H), 7,17 (с, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 3H), 1,94-1,89 (м, 4H), 1,77-1,67 (м, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,40-1,35 (м, 4H), 1,26-1,20 (м, 1H)
Соединение 1-12		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[(1S)-2,2-диметилциклогексил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	333	11,15 (ушир. с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,29-2,17 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 3H),

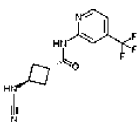
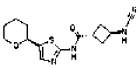
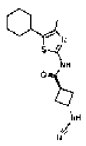
				1,36-1,21 (м, 2H), 0,87 (д, J=9,4 Гц, 6H)
Соединение 1-13		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N- {2-[(1R)-2,2- диметилциклогексил]-1,3- тиазол-5-ил} циклобутан- 1-карбоксамид	333	11,15 (ушир. с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,29-2,17 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 3H), 1,36-1,21 (м, 2H), 0,87 (д, J=9,4 Гц, 6H)
Соединение 1-14		(1r,3r)-N-(4-хлор-2- циклогексил-1,3-тиазол-5- ил)-3- (цианоамино)циклобутан- 1-карбоксамид	339, 341	10,7 (ушир. с, 1H), 7,25 (ушир. с, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,45-2,39 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 1H), 1,47-1,31 (м, 4H), 1,26-1,21 (м, 1H).
Соединение 1-15		(1R,3R)-3-(цианоамино)- N-(2-циклогексил-1,3- тиазол-5-ил)-2,2- диметилциклобутан-1-	333	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ (м.д.): 7,11 (с, 1H), 3,46- 3,42 (м, 1H), 2,83-

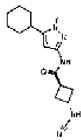
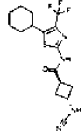
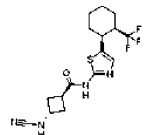
		карбоксамид		2,79 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 2H), 1,86-1,85 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 4H), 1,38-1,28 (м, 4H), 1,02 (с, 3H).
Соединение 1-16		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	349	11,9 (ушир. с, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 4H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 2H), 2,34-2,19 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,78-1,76 (м, 2H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,44-1,19 (м, 5H).
Соединение 1-17		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-фтор-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	323	10,9 (ушир. с, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,27-3,02 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 1H), 1,47-1,31 (м, 4H), 1,27-1,18 (м, 1H).

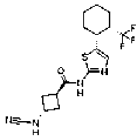
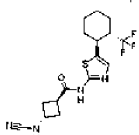
Соединение 1-18		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	339, 341	11,50 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 3,67-3,55 (м, 1H), 2,96-2,76 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,42-1,17 (м, 5H)
Соединение 1-19		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	313, 315	11,40 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. с, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 2H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,41 (с, 9H)
Соединение 1-20		(1r,3r)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	318, 320	10,40 (ушир. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (ушир. с, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,51-2,47 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 2H)
Соединение 1-21		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	319	11,87 (ушир. с, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,48-2,34 (м,

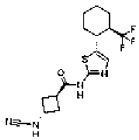
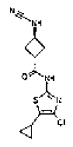
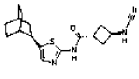
				3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 1,88-1,64 (м, 4H), 1,47-1,21 (м, 4H), 1,12-0,96 (м, 1H), 0,73 (д, J=6,4 Гц, 3H)
Соединение 1-22		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	319	11,87 (ушир., 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 1,88-1,64 (м, 4H), 1,47-1,21 (м, 4H), 1,12-0,96 (м, 1H), 0,73 (д, J=6,4 Гц, 3H)
Соединение 1-23		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	319	11,88 (ушир. с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,77-1,46 (м, 6H), 1,46-1,34 (м, 2H), 0,75 (д, J=6,8 Гц, 3H)
Соединение 1-24		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	319	11,88 (ушир. с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,29-

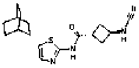
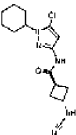
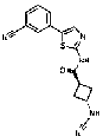
		1-карбоксамид		3,18 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,77-1,46 (м, 6H), 1,46-1,34 (м, 2H), 0,75 (д, J=6,8 Гц, 3H)
Соединение 1-25		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-цикогексил-4-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	345	11,80 (с, 1H), 7,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 2H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 3H), 1,21-1,41 (м, 5H), 1,79-1,68 (м, 3H), 0,85-0,73 (м, 4H)
Соединение 1-26		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-цикогексил-4-(1-циклопропил-1H-пирозол-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	411	11,90-12,05 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,24 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,24-3,21 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,48-2,43 (м, 2H), 2,26-2,19 (м, 2H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 3H), 1,46-1,11 (м, 5H), 1,09-0,96 (м, 4H)

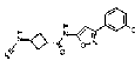
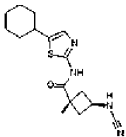
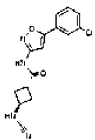
Соединение 1-27	 (1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	285	11,99 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,48-2,46 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 2H)
Соединение 1-28	 (1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(2S)-оксан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	307	11,97 (ушир. с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 4,57-4,55 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 4H)
Соединение 1-29	 (1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	319	7,26 (ушир. с, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,52-2,41 (м, 2H), 2,25-2,19 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,40-1,20 (м, 5H)

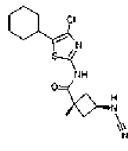
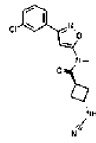
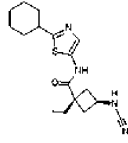
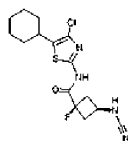
Соединение 1-30		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид	302	10,23 (ушир. с, 1Н), 7,30-6,80 (ушир. с, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 3,82-3,79 (м, 1Н), 3,63 (с, 3Н), 3,11-3,07 (м, 1Н), 2,65-2,59 (м, 1Н), 2,41-2,35 (м, 2Н), 2,19-2,12 (м, 2Н), 1,87-1,83 (м, 2Н), 1,78-1,75 (м, 2Н), 1,71-1,68 (м, 1Н), 1,43-1,20 (м, 5Н)
Соединение 1-31		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	373	7,24 (с, 1Н), 3,84-3,76 (м, 1Н), 3,27-3,14 (м, 1Н), 3,13-3,00 (м, 1Н), 2,48-2,45 (м, 2Н), 2,28-2,17 (м, 2Н), 1,97-1,87 (м, 2Н), 1,83-1,73 (м, 2Н), 1,73-1,64 (м, 1Н), 1,44-1,29 (м, 4Н)
Соединение 1-32		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	373	11,57-11,08 (ушир. с, 1Н), 7,22-7,21 (ушир. с, 1Н), 4,90-4,85 (м, 1Н), 4,36-4,31 (м, 1Н), 3,79-3,70 (м, 1Н), 3,39-3,33 (м, 1Н), 3,16-3,11 (м, 1Н), 2,43-2,37 (м, 2Н), 2,21-2,17 (м, 4Н),

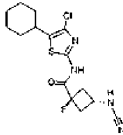
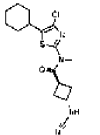
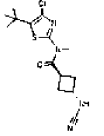
				2,08-1,95 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,59-1,42 (м, 3H), 1,29-1,24 (м, 1H)
Соединение 1-33		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N- {5-[(1R,2S)-2- (трифторметил)циклогекс ил]-1,3-тиазол-2- ил}циклобутан-1- карбоксамид	373	11,32 (ушир. с, 1H), 7,22-7,21 (ушир. с, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 3H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 2H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 1H)
Соединение 1-34		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N- {5-[(1S,2S)-2- (трифторметил)циклогекс ил]-1,3-тиазол-2- ил}циклобутан-1- карбоксамид	373	11,28 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 4H), 1,99-1,95 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,59-1,42 (м, 3H), 1,33-1,24 (м, 1H)

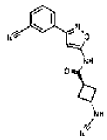
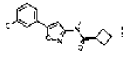
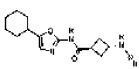
Соединение 1-35	 (1r,3r)-3-(цианоамино)-N- {5-[(1R,2R)-2- (трифторметил)циклогекс ил]-1,3-тиазол-2- ил} циклобутан-1- карбоксамид	373	11,20 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 3,06-2,90 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 3H), 2,26-2,08 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 1H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,52-1,43 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 1H)
Соединение 1-36	 (1r,3r)-N-(4-хлор-5- циклопропил-1,3-тиазол-2- ил)-3- (цианоамино)циклобутан- 1-карбоксамид	297, 299	12,19 (ушир. с, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,10-1,00 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H)
Соединение 1-37	 (1r,3r)-N-{5-[(2R)- бицикло[2.2.2]октан-2-ил]- 1,3-тиазол-2-ил}-3- (цианоамино)циклобутан- 1-карбоксамид	331	7,25 (ушир. с, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,84- 3,79 (м, 1H), 3,25- 3,20 (м, 1H), 3,15- 3,11 (м, 1H), 2,51- 2,43 (м, 2H), 2,25- 2,18 (м, 2H), 2,05- 2,00 (м, 1H), 1,70- 1,56 (м, 11H)

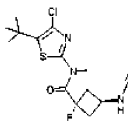
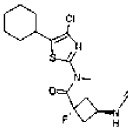
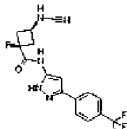
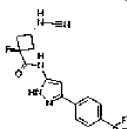
Соединение 1-38	 (1r,3r)-N-{5-[(2S)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	331	7,25 (ушир. с, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H)
Соединение 1-39	 (1r,3r)-N-(5-хлор-1-циклогексил-1H-пиразол-3-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	322, 324	10,60 (ушир. с, 1H), 7,20 (ушир. с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 4H), 1,73-1,65 (м, 3H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,20-1,10 (м, 1H)
Соединение 1-40	 (1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-(3-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	324	12,27 (ушир. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (ушир. с, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,52-2,49 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 2H)

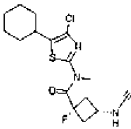
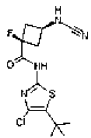
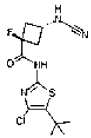
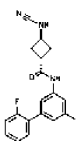
Соединение 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	317, 319	11,75 (ушир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,26 (ушир. с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,53-2,49 (м, 1H), 2,49-2,47 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 2H)
Соединение 1-42		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	305	12,06 (с, 1H), 7,24 (д, J=6 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 2H), 2,19-2,12 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 3H), 1,45-1,27 (м, 4H), 1,26-1,13 (м, 1H)
Соединение 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	317, 319	11,09 (ушир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,58-7,57 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,25-7,23 (ушир. с, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 2H)

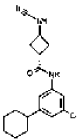
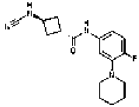
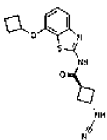
Соединение 1-44		(1r,3s)-N-(4-хлор-5- циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)-3-(цианоамино)-1- метилциклобутан-1- карбоксамид	353, 355	12,19 (ушир. с, 1H), 7,19-7,18 (ушир. с, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 3H), 1,94-1,89 (м, 4H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,39-1,30 (м, 4H), 1,30-1,20 (м, 1H)
Соединение 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3- хлорфенил)-1,2-оксазол-5- ил]-3-(цианоамино)-N- метилциклобутан-1- карбоксамид	331, 333	7,94 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,23 (ушир. с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,80-3,40 (м, 5H), 2,60-2,40 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H)
Соединение 1-46		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N- (2-циклогексил-1,3-тиазол- 5-ил)-1-этилциклобутан-1- карбоксамид	333	10,92 (ушир. с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,21 (ушир. с, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 2H), 2,01-1,67 (м, 9H), 1,52-1,36 (м, 4H), 1,32-1,22 (м, 1H), 0,71 (т, J=7,2 Гц, 3H)
Соединение 1-47		(1s,3s)-N-(4-хлор-5- циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)-3-(цианоамино)-1- фторциклобутан-1- карбоксамид	357, 359	12,63 (ушир. с, 1H), 7,44 (ушир. с, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 1H)

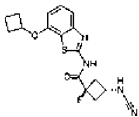
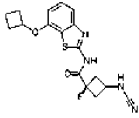
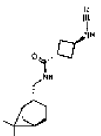
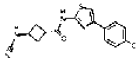
		карбоксамид		1H), 2,76-2,59 (м, 4H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 1H), 1,42-1,17 (м, 5H)
Соединение 1-48		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	357, 359	12,64 (ушир. с, 1H), 7,47 (ушир. с, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,42-1,17 (м, 5H)
Соединение 1-49		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	353, 355	7,28 (ушир. с, 1H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,82-2,77 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 1,90-1,88 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,42-1,22 (м, 5H)
Соединение 1-50		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	327, 329	7,28 (ушир. с, 1H), 3,69-3,63 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 1,41 (с, 9H)

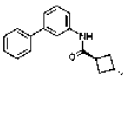
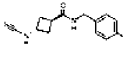
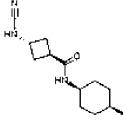
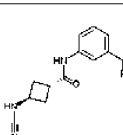
Соединение 1-51		(1r,3r)-3-(3-цианоамино)-N-[3-(3-цианофенил)-1,2-оксазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид	308	11,80 (ушир. с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (ушир. с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,55-2,49 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 2H)
Соединение 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(3-цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	331, 333	8,01 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 3H), 7,26 (ушир. с, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,52-2,51(м, 2H), 2,34-2,27 (м, 2H)
Соединение 1-53		(1r,3r)-3-(3-цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-оксазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	289	7,25 (ушир. с, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,34-2,15 (м, 2H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,40-1,15 (м, 5H)

Соединение 1-54		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	345, 347	7,40 (ушир. с, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,50- 3,25 (м, 3H) 2,58- 2,51 (м, 2H), 1,41 (с, 9H)
Соединение 1-55		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	370, 373	7,51 (ушир. с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,34- 3,24 (м, 3H), 2,88- 2,84 (м, 1H), 2,58- 2,51 (м, 2H), 1,92- 1,89 (м, 2H), 1,79- 1,74 (м, 2H), 1,71- 1,68 (м, 1H), 1,43- 1,23 (м, 5H)
Соединение 1-56		(1s,3s)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	368	13,3 (ушир. с, 1H), 10,6 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 4H).
Соединение 1-57		(1r,3r)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	368	13,2 (ушир. с, 1H), 10,6 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (ушир. с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 2H), 2,51-2,42 (м, 2H).

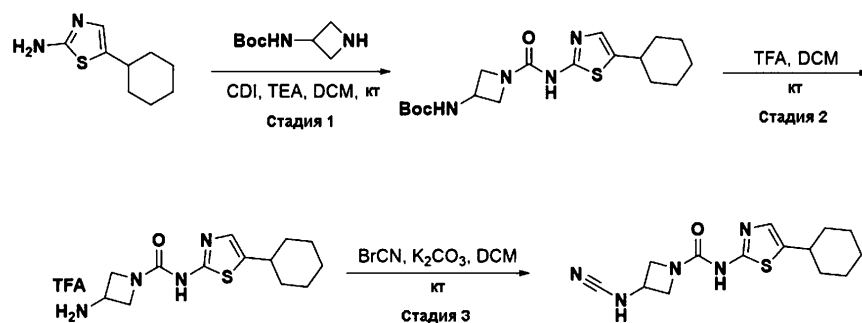
Соединение 1-58		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	371, 373	751 (ушир. с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,34-3,24 (м, 3H), 2,88-2,84 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 5H)
Соединение 1-59		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	331, 333	12,57 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 4H), 1,41 (с, 9H)
Соединение 1-60		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	331, 333	12,57 (ушир. с, 1H), 7,48 (ушир. с, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,00-2,97 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).
Соединение 1-61		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(2-фторфенил)-5-метилфенил]циклобутан-1-карбоксамид	324	9,96 (ушир. с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,24 (ушир. с, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H).

Соединение 1-62		(1r,3r)-N-(3-хлор-5-циклогексилфенил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	332, 334	10,0 (ушир. с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 3H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 5H), 1,40-1,20 (м, 5H).
Соединение 1-63		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-фтор-3-(пиперидин-1-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид	317	9,85 (ушир. с, 1H), 7,37 (дд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,17--7,13 (м, 1H), 7,04--6,99 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,94-2,92 (м, 4H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,21-2,18 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 4H), 1,54-1,51 (м, 2H).
Соединение 1-64		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	343	7,35-7,30 (м, 2H), 6,74-6,72 (м, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,49-2,45 (м, 4H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,14-2,09 (м, 1H), 0,86-0,79 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).

Соединение 1-65		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	361	7,45 (ушир. с, 1H), 7,34-7,32 (м, 2H), 6,75-6,74 (м, 1H), 4,90-4,87 (м, 1H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 4H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 2H).
Соединение 1-66		(1s,3s)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	361	7,16-7,14 (м, 2H), 6,63-6,54 (м, 2H), 6,09 (ушир. с, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 4H), 2,47-2,33 (м, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,83-1,81 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 2H).
Соединение 1-67		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[(1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил}циклобутан-1-карбоксамид	276	
Соединение 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	333	

Соединение 1-69		(1r,3r)-3-((цианоамино)-N-фенилфенил)циклобутан-1-карбоксамид	292	
Соединение 1-70		(1r,3r)-3-((цианоамино)-N-[[4-(пропан-2-ил)фенил]метил}циклобутан-1-карбоксамид	272	
Соединение 1-71		(1r,3r)-3-((цианоамино)-N-[(1s,4s)-4-трет-бутилциклогексил]циклобутан-1-карбоксамид	278	
Соединение 1-72		(1r,3r)-3-((цианоамино)-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил}циклобутан-1-карбоксамид	276	
Соединение 1-73		(1r,3r)-3-((цианоамино)-N-[3-(трифторметил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид	284	

Пример 2-1. 3-(Цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 2-1)



Стадия 1. трет-Бутил-(1-((5-циклогексилтиазол-2-ил)карбамоил)азетидин-3-ил)карбамат.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-циклогексилтиазол-2-амин (300 мг, 1,65 ммоль), дихлорметан (5 мл) и триэтиламин (833 мг, 8,23 ммоль). После этого добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (348 мг, 2,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутилазетидин-3-илкарбамат (369 мг, 2,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-(1-((5-циклогексилтиазол-2-ил)карбамоил)азетидин-3-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 381,2 $[M+H]^+$.

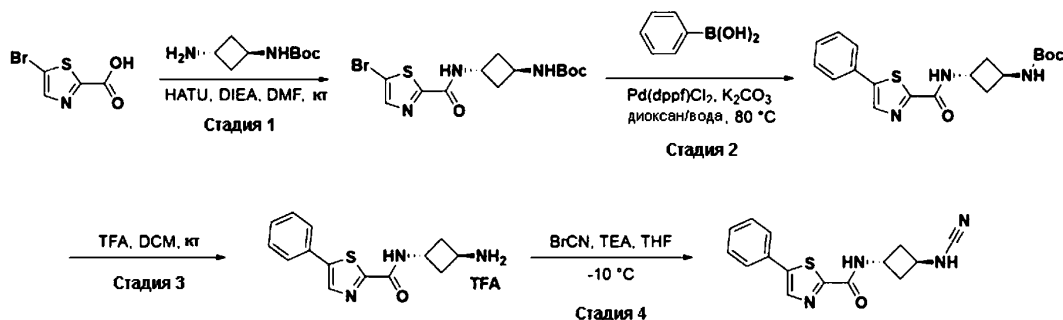
Стадия 2. 3-Амино-N-(5-циклогексилтиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид, соль TFA.

В 50 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-(1-((5-циклогексилтиазол-2-ил)карбамоил)азетидин-3-ил)карбамат (190 мг, 0,50 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали простым этиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением соли TFA 3-амино-N-(5-циклогексилтиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого масла. ЖХМС (ESI) m/z 281,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 3-(Цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 3-амино-N-(5-циклогексилтиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид, соль TFA (160 мг, 0,41 ммоль), дихлорметан (5 мл), карбонат калия (169 мг, 1,22 ммоль) и бромистый циан (44 мг, 0,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (от 30% MeCN до 50% в течение 10 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 нм) с получением 3-цианамидо-N-(5-циклогексилтиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 6,96 (с, 1H), 4,43-4,38 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 3H), 2,77-2,73 (м, 1H), 1,81 (с, 4H), 1,45-1,32 (м, 7H). ЖХМС (ESI) m/z 306,2 [M+H]⁺.

Пример 3-1. 5-Фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид (соединение 3-1)



Стадия 1. трет-Бутил-((транс)-3-(5-бромтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-бромтиазол-2-карбоновую кислоту (300 мг, 1,41 ммоль), N,N-диметилформамид (5 мл), трет-бутил-N-[(транс)-3-аминоциклобутил]карбамат (270 мг, 1,42 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (560 мг, 4,33 ммоль) и HATU (661 мг, 1,74 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-((транс)-3-(5-бромтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 320,0, 322,0 [M+H-tBu]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-((транс)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-((транс)-3-(5-бромтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат (200 мг, 0,51 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), воду (5 мл), фенилбороновую кислоту (78 мг, 0,63 ммоль, 1,23), карбонат калия (219 мг, 1,58 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (39 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-((транс)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 374,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-((транс)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид, соль TFA.

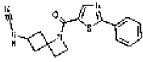
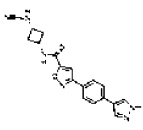
В 50 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-((транс)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат (60 мг, 0,15 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусную кислоту (0,6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали простым этиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением соли TFA N-((транс)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид в виде желтого масла. ЖХМС (ESI) m/z 274,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-Фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид.

В 50 мл круглодонную колбу помещали соль TFA N-((транс)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид (50 мг, 0,12 ммоль), тетрагидрофуран (5 мл) и триэтиламин (16 мг, 0,16 ммоль). После охлаждения до -10 °C к данному раствору добавляли бромистый циан (17 мг, 0,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -10 °C. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (от 25% MeCN до 55% в течение 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 нм) с получением N-((транс)-3-цианамидоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

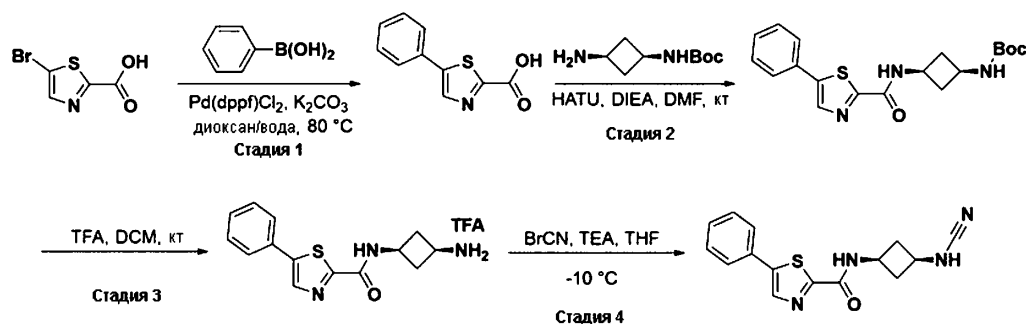
ства. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (д, $J=7,60$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,85 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 2,51-2,46 (м, 2H), 2,33-2,08 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения синтезировали способом, аналогично соединению 3-1

Пример №	Структура	Химическое наименование	МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР
Соединение 3-2		{[1-(2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино}карбонилтрил	325	8,25 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 4,43-4,39 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,55-2,42 (м, 4H)
Соединение 3-3		3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-[(1s,3s)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-	363	^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ (м.д.): 8,09 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 3H), 7,72 (дд, $J=6,8,2,0$ Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 3,97 (с,

		оксазол-5-карбоксамид		3H), 3,56-3,48 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 2H), 2,26-2,18 (м, 2H).
Соединение 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонил трил	403	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ (м.д.): 7,85-7,83 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,47-4,41 (м, 2H), 2,37-2,241 (м, 4H), 1,96-1,91 (м, 2H).
Соединение 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонил трил	389	8,27 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,06-3,00 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 4H)
Соединение 3-6		3-(3-цианофенил)-N-метил-N-[(1r,3r)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид	322	8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 5,12-5,08 (м, 0,5H), 4,74-4,70 (м, 0,5H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 3H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,45-2,22 (м, 2H)

Пример 4-1. 5-Фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид (соединение 4-1)



Стадия 1. 5-Фенилтиазол-2-карбоновая кислота.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота,

помещали 5-бромтиазол-2-карбоновую кислоту (1 г, 4,71 ммоль), фенолбороновую кислоту (707 мг, 5,68 ммоль), карбонат калия (2 г, 14,47 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), воду (2 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (352 мг, 0,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем промывали этилацетатом (25 мл). Водный слой подкисляли до pH 5 соляной кислотой (1н.) и затем экстрагировали этилацетатом (320 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-фенилтиазол-2-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 206,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-((цис)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-фенилтиазол-2-карбоновую кислоту (120 мг, 0,56 ммоль), N,N-диметилформамид (20 мл), трет-бутил-N-[(цис)-3-аминоциклобутил]карбамат (109 мг, 0,57 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (227 мг, 1,76 ммоль) и HATU (267 мг, 0,70 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (320 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:3 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-((цис)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 374,2 [M+H]⁺.

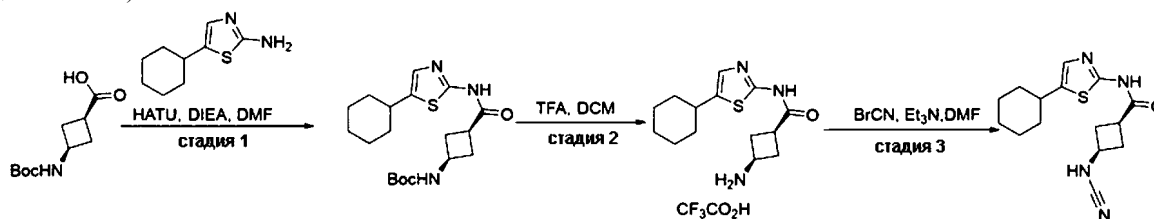
Стадия 3. N-(Цис)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид, соль TFA.

В 50 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-((цис)-3-(5-фенилтиазол-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамат (200 мг, 0,51 ммоль), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали простым этиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением соли TFA N-(цис)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид в виде желтого масла. ЖХМС (ESI) m/z 274,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-Фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид.

В 50 мл круглодонную колбу помещали соль TFA N-(цис)-3-аминоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид (120 мг, 0,29 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл) и триэтиламин (54 мг, 0,53 ммоль). После охлаждения до -10°C к данному раствору добавляли бромистый циан (56 мг, 0,52 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -10°C. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (от 25% MeCN до 55% в течение 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 nm) с получением N-(цис)-3-цианамидоциклобутил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30 (д, J=7,60 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,20 Гц, 2H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,17 (д, J=4,40 Гц, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 2,56-2,50 (м, 2H), 2,23-2,16 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z 299,2 [M+H]⁺.

Пример 5. Цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид (соединение 5-3)



Стадия 1. трет-Бутил-N-[(цис)-3-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклобутил]карбамат.

К перемешиваемой смеси цис-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутан-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,465 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (212 мг, 0,560 ммоль), DIEA (0,230 мл, 1,39 ммоль) и 5-циклогексил-1,3-тиазол-2-амин (93,0 мг, 0,510 ммоль) при 25°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (315 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (430 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1/1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-N-[(цис)-3-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклобутил]карбамата в виде белого твердого вещества (98,0 мг). ЖХМС (ES, m/z): 380 [M+H]⁺.

Стадия 2. Цис-3-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

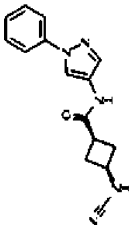
Раствор трет-бутил-N-[(цис)-3-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклобутил]карбамата

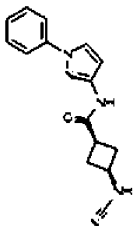
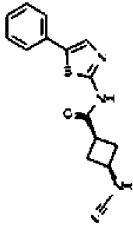
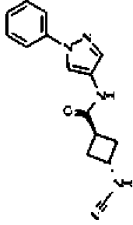
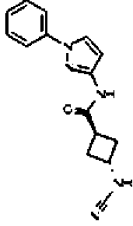
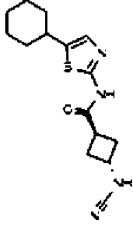
(98,0 мг, 0,258 ммоль) и TFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением цис-3-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла (102 мг). ЖХМС (ES, m/z): 280 [M+H]⁺.

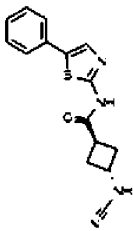
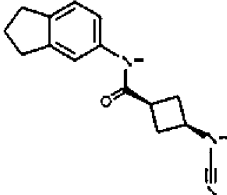
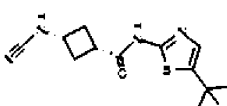
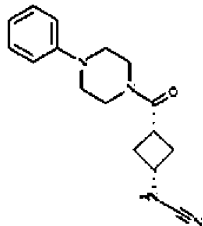
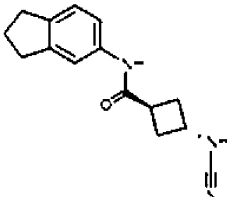
Стадия 3. Цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида.

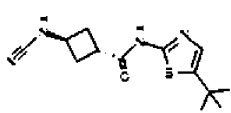
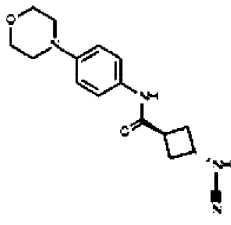
К перемешиваемой смеси цис-3-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида 2,2,2-трифторацетата (102 мг, 0,271 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Et₃N (0,072 мл, 0,520 ммоль) по каплям при 0°C. Затем добавляли BrCN (28,0 мг, 0,260 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C и затем выливали в смесь лед/вода (5 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (310 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка, Kinetex EVO C18 Column, 21,2150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и В: ACN (от 27% до 46% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм). Собранную фракцию лиофилизировали с получением цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида в виде белого твердого вещества (14,9 мг). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 11,88 (ушир. с, 1H), 7,20 (ушир. с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,67-3,55 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,44-1,29 (м, 4H), 1,28-1,15 (м, 1H). ЖХМС (ES, m/z): 305 [M+H]⁺.

Следующие соединения были синтезированы в соответствии с примером 5

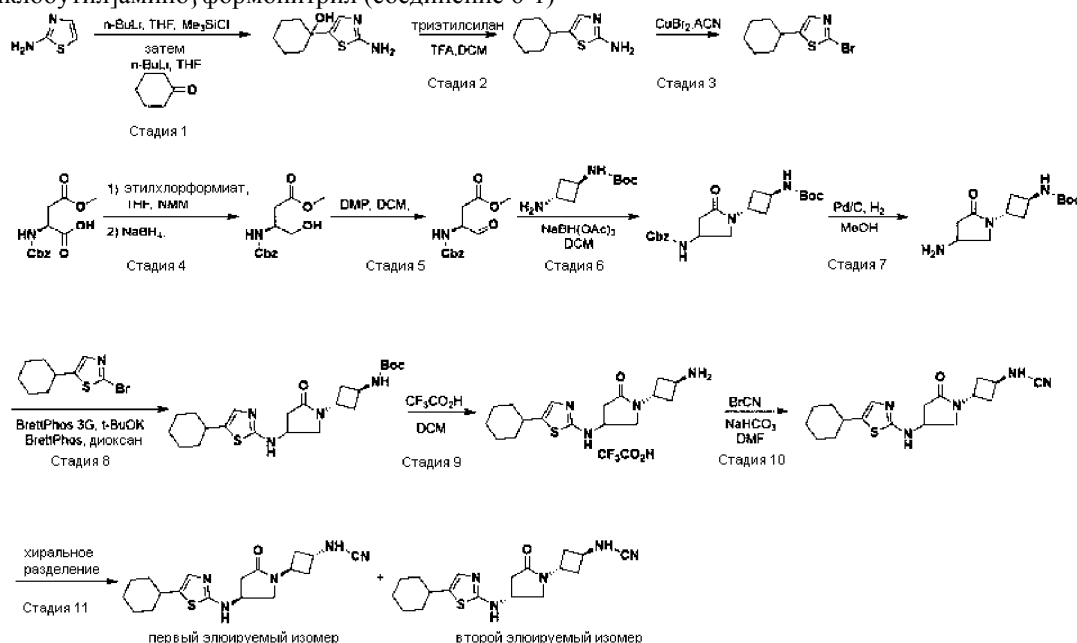
Пример №	Структура	Химическое наименование	МС m/z [M+H] ⁺
Соединение 5-1		цис-3-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамида	ЖХМС (ESI) m/z 282,2 [M+H] ⁺

Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 282,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 299,1 [M+H] ⁺
Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 282,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 282,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 305,2 [M+H] ⁺

Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 299,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 256,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-((цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 279,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-11		{[цис-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]амино}карбонитрил	ЖХМС (ESI) m/z 285,3 [M+H] ⁺
Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 256,2 [M+H] ⁺

Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 279,2 [M+H] ⁺
Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 301,2 [M+H] ⁺

Пример 6. {[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино}формонитрил (соединение 6-1)



Стадия 1. 1-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)циклогексан-1-ол.

Раствор n-BuLi (2,5M в гексане) (200 мл) добавляли к раствору 1,3-тиазол-2-амина (25,0 г, 0,250 моль) в THF (200 мл) при -78°C и затем смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C. Триметилхлорсилан (54,5 г, 0,500 моль) добавляли при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -25°C. Раствор n-BuLi (2,5M в гексане) (100 мл) добавляли при -78°C и смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C. Добавляли циклогексанон (27,0 г, 0,275 моль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -78°C. Реакцию гасили хлоридом аммония (200 мл насыщ.) при -78°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)циклогексан-1-ола в виде коричневого твердого вещества (26,0 г). ЖХМС (ES, m/z) 199 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-амин.

Триэтилсилан (122 г, 1,05 моль) и TFA (90 мл) добавляли к раствору 1-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)циклогексан-1-ола (23,0 г, 115 ммоль) в DCM (500 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из простого этилового эфира (50 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием с получением 5-циклогексил-1,3-тиазол-2-амина в виде почти белого твердого вещества (18,0 г). ЖХМС (ES, m/z): 183 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-Бром-5-циклогексил-1,3-тиазол.

трет-Бутилнитрит (8,83 мл, 81,4 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5-циклогексил-1,3-тиазол-2-амина (10,0 г, 54,9 ммоль) и CuBr₂ (24,5 г, 108 ммоль) в ACN (200 мл) при 0°C. Полученную

смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток экстрагировали дихлорметаном (3300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением 2-бром-5-циклогексил-1,3-тиазол в виде желтого масла (10,8 г). ЖХМС (ES, m/z): 246, 248 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил-(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-гидроксипутаноат.

Раствор (2S)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-метокси-4-оксипутановой кислоты (8,00 г, 27,1 ммоль), NMM (2,88 г, 27,1 ммоль) и этилхлорформиата (4,01 г, 35,1 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 10 мин при -10°C. К указанной выше смеси добавляли NaBH₄ (5,38 г, 135 ммоль) одной порцией при -10°C. Метанол (70 мл) добавляли по каплям при -10°C, и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 0°C. Растворитель удаляли под вакуумом. Значение pH остатка доводили до 6 соляной кислотой (1н.) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали DCM (350 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH₄HCO₃) и В: ACN (от 10% до 50% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением метил(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-гидроксипутаноата в виде бесцветного масла (3,00 г). ЖХМС (ES, m/z) 268 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-оксипутаноат.

DMP (6,77 г, 15,2 ммоль) порциями добавляли к 0°C раствору метил(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-гидроксипутаноата (3,00 г, 10,1 ммоль) в DCM (40 мл).

Смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (10 мл). Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали DCM (310 мл). Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (220 мл, насыщ.). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH₄HCO₃) и В: ACN (от 5% до 50% в течение 5 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением метил(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-оксипутаноата в виде желтого масла (2,00 г). ЖХМС (ES, m/z) 266 [M+H]⁺.

Стадия 6. Бензил-N-[(3S)-5-оксо-1-[(1R,3R)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]циклобутил]пирролидин-3-ил]карбамат.

Раствор трет-бутил-N-[(транс)-3-аминоциклобутил]карбамата (545 мг, 2,78 ммоль) и метил(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-оксипутаноата (820 мг, 2,78 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Триацетоксиборгидрид натрия (807 мг, 3,62 ммоль) добавляли двумя порциями и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 14 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением воды со льдом (30 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали DMF (5 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали MeOH (310 мл) и сушили в печи с получением бензил-N-[(3S)-5-оксо-1-[(транс)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]циклобутил]пирролидин-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (800 мг). ЖХМС (ES, m/z) 404 [M+H]⁺.

Стадия 7. трет-Бутил-N-[(1R,3R)-3-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)циклобутил]карбамат.

Смесь бензил-N-[(3S)-5-оксо-1-[(1R,3R)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]циклобутил]пирролидин-3-ил]карбамата (800 мг, 1,99 ммоль) и палладия на угле (500 мг, 10%) в метаноле (30 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C в атмосфере водорода (из баллона). Твердые вещества отфильтровывали, и осадок на фильтре промывали метанолом (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(транс)-3-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)циклобутил]карбамата в виде бесцветного масла (480 мг). ЖХМС (ES, m/z) 270 [M+H]⁺.

Стадия 8. трет-Бутил-N-[(транс)-3-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]карбамат.

Смесь трет-Бутил-N-[(транс)-3-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)циклобутил]карбамата (300 мг, 1,12 ммоль), 2-бром-5-циклогексил-1,3-тиазола (360 мг, 1,32 ммоль), BrettPhos (120 мг, 0,220 ммоль), 3-его поколения прекализатора BrettPhos (100 мг, 0,100 ммоль) и t-BuOK (180 мг, 1,52 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C. После охлаждения до 25°C реакцию гасили добавлением воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (230 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH₄HCO₃) и В: ACN (от 30 до 70% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением трет-бутил-N-[(транс)-3-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]карбамата в виде желтого твердого вещества (300 мг). ЖХМС (ES, m/z) 435 [M+H]⁺.

Стадия 9. 4-[(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-1-[(транс)-3-аминоциклобутил]пирролидин-2-

он 2,2,2-трифторацетат.

Раствор трет-бутил-N-[(транс)-3-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]карбамата (180 мг, 0,331 ммоль) и TFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-1-[(транс)-3-аминоциклобутил]пирролидин-2-она 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла (200 мг). ЖХМС (ES, m/z) 335 [M+H]⁺.

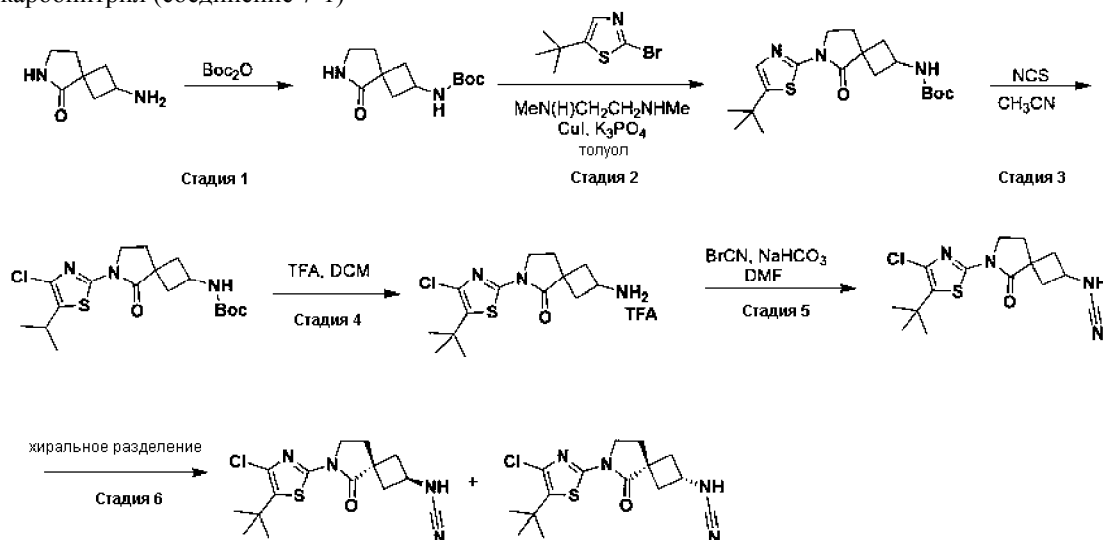
Стадия 10. [(Транс)-3-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]аминоформонитрил.

Смесь 4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-1-[(транс)-3-аминоциклобутил]пирролидин-2-она 2,2,2-трифторацетата (200 мг, 0,464 ммоль) и NaHCO₃ (315 мг, 3,56 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Раствор бромистого циана (40,0 мг, 0,360 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением воды со льдом (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (220 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ бикарбоната аммония) и В: CH₃CN (от 2 до 40% в течение 1 мин); детектор: УФ 254/220 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением [(1r,3r)-3-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]аминоформонитрила в виде белого твердого вещества (70 мг). ЖХМС (ES, m/z) 360 [M+H]⁺.

Стадия 11. {(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино}формонитрил.

[(1r,3r)-3-[4-[(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]аминоформонитрил (70,0 мг, 0,175 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IE, 225 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MTBE (содержащий 0,2% IPA) и В: EtOH (выдерживание при 20% в течение 14 мин); скорость потока: 17 мл/мин; детектор: 220/254 нм; RT₁: 9,148 мин; RT₂: 11,792 мин). Первый элюируемый изомер (RT₁=9,148 мин) собирали и лиофилизировали с получением желтого масла, условно обозначенного как {(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино}формонитрил (28,3 мг). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 7,68 (ушир. с, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 4,26-4,24 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,89-1,87 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,66-1,63 (м, 1H), 1,37-1,13 (м, 6H). ЖХМС (ES, m/z) 360 [M+H]⁺. Второй элюируемый изомер (RT=11,792 мин) собирали и лиофилизировали с получением желтого масла, условно обозначенного как {(1r,3r)-3-[(4R)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино}формонитрил (26,2 мг). ЖХМС (ES, m/z) 360 [M+H]⁺.

Пример 7. {(2r,4s)-6-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил}аминокарбонитрил (соединение 7-1)



Стадия 1. трет-Бутил N-[5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамат.

Ди-трет-бутилдикарбонат (0,600 мл, 2,73 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-азаспиро[3.4]октан-5-она (300 мг, 2,14 ммоль) и Na₂CO₃ (454 мг, 4,24 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл), и раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (350 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ NH₄HCO₃) и В: ACN (от 5% до

50% в течение 5 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением трет-бутил-N-[5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (400 мг). ЖХМС (ES, m/z) 241 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-N-[6-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамат.

Смесь трет-бутил-N-[5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата (654 мг, 2,59 ммоль), 2-бром-5-трет-бутил-1,3-тиазола (600 мг, 2,59 ммоль), K₃PO₄ (1,67 г, 7,79 ммоль), CuI (99,6 мг, 0,518 ммоль), и метил-[2-(метиламино)этил]амин (115 мг, 1,30 ммоль) в толуоле (12 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100°C. После охлаждения до 25°C реакцию гасили добавлением воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 3:7 простой петролейный эфир/этилацетат) с получением N-[6-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (690 мг). ЖХМС (ES, m/z): 380 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-N-[6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамат

Раствор трет-бутил-N-[6-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата (600 мг, 1,50 ммоль) и NCS (300 мг, 2,25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 60°C. Смеси давали возможность остыть до 25°C. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (350 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 простой петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата в виде желтого масла (270 мг). ЖХМС (ES, m/z): 414, 416 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-Амино-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-5-он 2,2,2-трифторацетат.

Раствор трет-бутил-N-[6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]карбамата (200 мг, 0,460 ммоль) и TFA (2 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-амино-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-5-она 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла (210 мг). ЖХМС (ES, m/z): 314, 316 [M+H]⁺.

Стадия 5. [[6-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил.

Смесь 2-амино-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-5-она 2,2,2-трифторацетата (150 мг, 0,365 ммоль), NaHCO₃ (132 мг, 1,58 ммоль) и BrCN (33,4 мг, 0,320 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (330 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Column, 5 мкм, 19150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% бикарбоната аммония) и В: CH₃CN (от 13 до 37% в течение 7 мин); детектор: УФ 254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением [[6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрила в виде белого твердого вещества (70,0 мг). ЖХМС (ES, m/z): 314, 316 [M+H]⁺.

Стадия 6. [(2s,4r)-6-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил и [(2r,4s)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил.

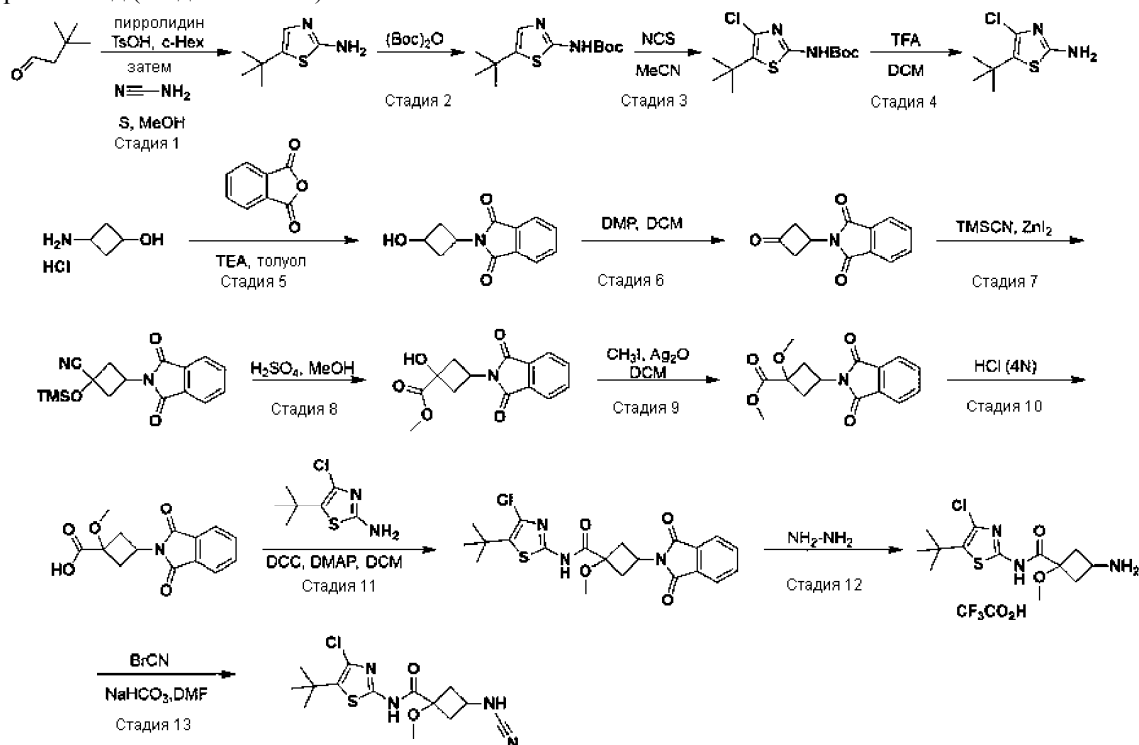
[[6-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил (70,0 мг, 0,223 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 5 мкм, 225 см; подвижная фаза, А: гексан, и В: этанол (выдерживание при 30% в течение 10 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 и 220 нм; RT₁: 7,043 мин; RT₂: 8,368 мин). Фракцию продукта (RT: 7,043 мин) лиофилизировали с получением белого твердого вещества, условно обозначенного как [(2s,4r)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил (22,6 мг). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 7,35 (ушир. с, 1H), 3,89-3,86 (м, 2H), 3,83-3,82 (м, 1H), 2,34-2,23 (м, 6H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС (ES, m/z): 339, 341 [M+H]⁺.

Фракцию продукта (RT: 8,368 мин) лиофилизировали с получением белого твердого вещества, условно обозначенного как [(2r,4s)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино]формонитрил (15,1 мг). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 7,30 (ушир. с, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,81-3,80 (м, 1H), 2,63-2,62 (м, 2H), 2,28-2,24 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 2H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ES, m/z): 339, 341 [M+H]⁺.

Следующие соединения были синтезированы в соответствии с примером 7

Пример №	Структура	Химическое наименование	МС m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
Соединение 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	365, 367	7,35 (ушир. с, 1H), 3,92-3,88 (м, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 2,86-2,85 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 6H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,38-1,18 (м, 5H)
Соединение 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	365, 367	7,28 (ушир. с, 1H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,84-3,78 (м, 1H), 2,86-2,85 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 2H), 2,28-2,25 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,41-1,18 (м, 5H)

Пример 8. N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид (соединение 8-1)



мг, 0,232 моль) в циклогексане (280 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до 25°C растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (80 мл). Полученный раствор добавляли к перемешиваемой смеси серы (6,40 г, 194 ммоль) и цианамида (8,39 г, 0,200 моль) в метаноле (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением 5-трет-бутил-1,3-гиазол-2-амина в виде светло-желтого твердого вещества (8,10 г). ЖХМС (ES, m/z): 157 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-N-(5-трет-бутил-1,3-гиазол-2-ил)карбамат.

Раствор 5-трет-бутил-1,3-гиазол-2-амина (500 мг, 3,21 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonата (1,39 г, 6,38 ммоль) и Na₂CO₃ (680 мг, 6,42 ммоль) в этилацетате (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (360 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:4 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-N-(5-трет-бутил-1,3-гиазол-2-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества (700 мг). ЖХМС (ES, m/z): 257 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-гиазол-2-ил)карбамат.

Раствор трет-бутил-N-(5-трет-бутил-1,3-гиазол-2-ил)карбамата (700 мг, 2,73 ммоль) и NCS (852 мг, 3,55 ммоль) в MeCN перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до 25°C твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) при 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:5 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-гиазол-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (530 мг). ЖХМС (ES, m/z): 291, 293 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-гиазол-2-амин.

Раствор трет-бутил-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-гиазол-2-ил)карбамата (525 мг, 1,80 ммоль) и TFA (2 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 14 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 mM NH₄HCO₃) и В: ACN (от 10 до 50% в течение 8 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 5-трет-бутил-4-хлор-1,3-гиазол-2-амина в виде желтого твердого вещества (310 мг). ЖХМС (ES, m/z): 191, 193 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-(3-Гидроксициклобутил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1Н-изоиндол-1,3-дион.

Триэтиламин (20,2 мл, 192 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида 3-аминоциклобутан-1-ола (10,0 г, 76,8 ммоль) и 1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-Диона (15,5 г, 100 ммоль) в толуоле (400 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 120°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением 2-(3-гидроксициклобутил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1Н-изоиндол-1,3-Диона в виде белого твердого вещества (8,00 г). ЖХМС (ES, m/z): 218 [M+H]⁺.

Стадия 6. 2-(3-Оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-дион.

DMP (7,91 г, 18,6 ммоль) добавляли порциями к 0°C раствору 2-(3-гидроксициклобутил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-Диона (3,00 г, 12,4 ммоль) в DCM (60 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали DCM (320 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали этилацетатом (20 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в печи с получением 2-(3-оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества (2,70 г). ЖХМС (ES, m/z): 216 [M+H]⁺.

Стадия 7. 3-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбонитрил.

ZnI₂ (210 мг, 0,630 ммоль) добавляли к 0°C раствору 2-(3-оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (7,50 г, 31,4 ммоль) и TMSCN (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества (5,50 г). ЖХМС (ES, m/z): 315 [M+H]⁺.

Стадия 8. Метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилат.

H₂SO₄ (25,0 мл, конц.) добавляли к 0°C раствору 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-[(триметилсилил)окси]циклобутан-1-карбонитрила (6,00 г, 17,2 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C растворитель удаляли под вакуумом. Значение pH остатка доводили до 7-8 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфа-

том натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: ACN (от 10 до 50% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (2,10 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ES, m/z): 276 [M+H]⁺.

Стадия 9. Метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксилат.

Смесь метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (500 мг, 1,64 ммоль), CH₃I (0,540 мл, 8,21 ммоль) и Ag₂O (4,00 г, 16,4 ммоль) в DCM (8 мл) перемешивали в течение 20 ч при 40°C. Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали DCM (210 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: ACN (от 40 до 80% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксилата (200 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ES, m/z): 290 [M+H]⁺.

Стадия 10. 3-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоновая кислота.

Смесь метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксилата (400 мг, 1,38 ммоль) и соляной кислоты (8 мл, 4н.) перемешивали в течение 4 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: CH₃CN (от 18 до 25% в течение 8 мин); детектор: УФ 220/254 нм) с получением 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (200 мг). ЖХМС (ES, m/z): 276 [M+H]⁺.

Стадия 11. N-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид.

Смесь 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (290 мг, 0,948 ммоль), 5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-амин (301 мг, 1,42 ммоль), DCC (515 мг, 2,37 ммоль) и DMAP (305 мг, 2,37 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 30 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат разбавляли водой (40 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (240 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (150 мг). ЖХМС (ES, m/z): 448, 450 [M+H]⁺.

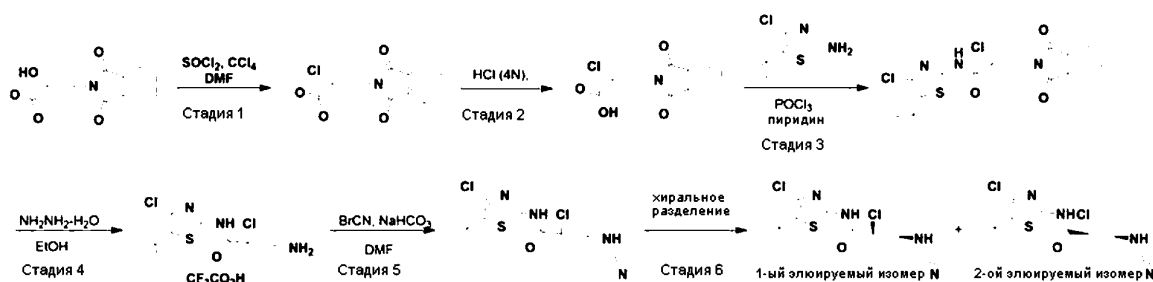
Стадия 12. 3-Амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

Раствор N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид (140 мг, 0,281 ммоль) и раствор гидразингидрата (0,140 мл, 80% в воде) в EtOH (4 мл) перемешивали в течение 4 ч при 50°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: ACN (от 10 до 50% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 3-амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата в виде желтого твердого вещества (70,0 мг). ЖХМС (ES, m/z): 318, 320 [M+H]⁺.

Стадия 13. N-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид.

Смесь 3-амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (70,0 мг, 0,220 ммоль), NaHCO₃ (185 мг, 2,20 ммоль) и BrCN (23,3 мг, 0,220 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением воды со льдом (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (310 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ бикарбоната аммония) и В: ацетонитрил (от 65% до 75% в течение 7 мин); детектор: УФ 254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (27,3 мг). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 10,28 (ушир. с, 1H), 7,30 (ушир. с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,77-2,76 (м, 2H), 2,51-2,50 (м, 2H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС (ES, m/z): 343, 345 [M+H]⁺.

Пример 9. (1s,3s)-N-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид (соединение 9-1) и (1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид (соединение 9-2)



Стадия 1. Метил-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат.

Раствор метил-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (1,50 г, 4,90 ммоль) и SOCl_2 (30 мл) в CCl_4 (30 мл) перемешивали в течение 30 ч при 100°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (0,05% TFA) и В: ACN (от 10 до 50% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением метил-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (500 мг). ЖХМС (ES, m/z): 294, 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 1-Хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота.

Смесь метил-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксилата (500 мг, 1,70 ммоль) и соляной кислоты (3 мл, 4 н.) перемешивали в течение 1 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: ACN (от 10 до 80% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (360 мг). ЖХМС (ES, m/z): 280, 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид.

Раствор 1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (360 мг, 1,28 ммоль) и 5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-амин (294 мг, 1,39 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивали в течение 5 мин при 0°C. POCl_3 (0,46 мл, 9,23 ммоль) добавляли при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 14 ч при 0°C. Затем реакцию гасили добавлением воды со льдом (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (240 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (280 мг). ЖХМС (ES, m/z): 452, 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-Амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлорциклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

Раствор N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид (280 мг, 0,619 ммоль) и раствор гидразингидрата (0,29 мл, 80% в воде) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 50°C. После охлаждения до 25°C полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,05% TFA) и В: ACN (от 10 до 50% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 3-амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлорциклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата в виде белого твердого вещества (100 мг). ЖХМС (ES, m/z): 322, 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид.

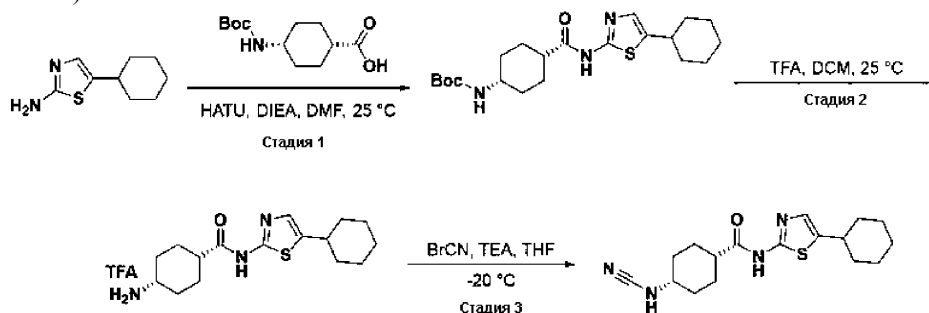
Бикарбонат натрия (182 мг, 2,06 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-амино-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлорциклобутан-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (100 мг, 0,228 ммоль) в DMF (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Раствор BrCN (23,0 мг, 0,206 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением воды со льдом (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (220 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ бикарбоната аммония) и В: CH_3CN (от 45 до 75% в течение 7 мин); детектор: УФ 254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (30,0 мг). ЖХМС (ES, m/z): 347, 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. (1s,3s)-N-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-

карбоксамид.

N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид (30,0 мг, 0,086 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IG, 225 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: н-гексан и В: EtOH (выдерживание при 10% в течение 30 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 220 и 254 нм; RT₁: 18,708 мин; RT₂: 21,346 мин). Первые фракции продукта (RT=18,708 мин) лиофилизировали с получением белого твердого вещества, условно обозначенного как (1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид (1,40 мг). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 12,78 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 4H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ES, m/z): 347, 349 [M+H]⁺. Вторые фракции продукта (RT=21,346 мин) лиофилизировали с получением белого твердого вещества, условно обозначенного как (1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид (25,0 мг). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.): 12,77 (ушир. с, 1H), 7,31 (ушир. с, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 4H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ES, m/z): 347, 349 [M+H]⁺.

Пример 10-1. Цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (соединение 10-1)



Стадия 1. Цис-трет-бутил N-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклогексил]карбамат.

В 25 мл круглодонную колбу помещали цис-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексан-1-карбоновую кислоту (160 мг, 0,66 ммоль), N,N-диметилформамид (5 мл), N,N-диизопропилэтиламин (212 мг, 1,64 ммоль), HATU (417 мг, 1,10 ммоль) и 5-циклогексилтиазол-2-амин (100 мг, 0,49 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при 25 °C. Полученный раствор выливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (310 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением цис-трет-бутил-N-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклогексил]карбамата в виде желтого масла. ЖХМС (ESI) m/z 408,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Цис-4-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид, соль TFA.

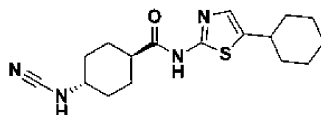
В 25 мл круглодонную колбу помещали цис-трет-бутил-N-[4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклогексил]карбамат (70 мг, 0,15 ммоль), дихлорметан (4 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали простым этиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением соли TFA цис-4-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид в виде желтого масла. ЖХМС (ESI) m/z 308,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид.

В 25 мл круглодонную колбу помещали соль TFA цис-4-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (40 мг, 0,12 ммоль), тетрагидрофуран (5 мл) и триэтиламин (26 мг, 0,26 ммоль). Затем добавляли бромистый циан (13 мг, 0,12 ммоль) при -20 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -20 °C. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (35 мл). Остаток очищали преп-ТСХ (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) и далее очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (от 40% MeCN до 65% в течение 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 нм) с получением цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,83 (ушир. с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,65-2,50 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,76-1,49 (м, 11H), 1,43-1,31 (м, 4H), 1,29-1,22 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z 333,2 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали в соответствии с примером 10-1.

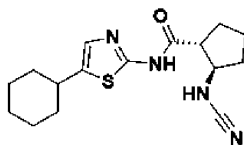
Соединение 10-2. Транс-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,85 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,86 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 6H), 1,73-1,64 (м, 3H), 1,54-1,42 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 7H).

ЖХМС (ESI) m/z 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

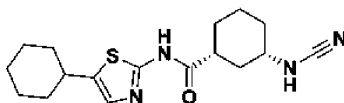
Соединение 10-3. (1R,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,15 (с, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,27-1,92 (м, 4H), 1,74-1,60 (м, 7H), 1,43-1,01 (м, 5H).

ЖХМС (ESI) m/z 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

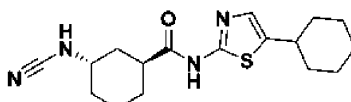
Соединение 10-4. (1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,88 (с, 1H), 7,14 (д, $J=0,60$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 2,98 - 2,97 (м, 1H), 2,76 - 2,53 (м, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 1,97-1,64 (м, 9H), 1,30-1,26 (м, 9H).

ЖХМС (ESI) m/z 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

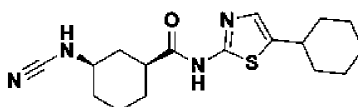
Соединение 10-5. (1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,88 (с, 1H), 7,14 (д, $J=0,60$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 2,98 - 2,97 (м, 1H), 2,76 - 2,53 (м, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 1,97-1,64 (м, 9H), 1,30-1,26 (м, 9H).

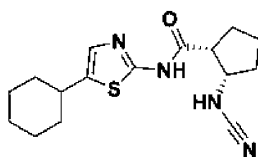
ЖХМС (ESI) m/z 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 10-6. (1S,3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,88 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,92 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,01-1,64 (м, 9H), 1,42-1,39 (м, 9H). ЖХМС (ESI) m/z 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

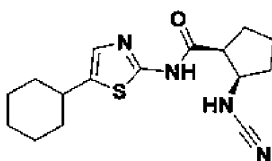
Соединение 10-7. (1R,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,09 (с, 1H), 3,75-3,62 (м, 1H), 2,95-2,70 (м, 2H), 2,13-1,88 (м, 4H), 1,67-1,42 (м, 7H), 1,47-0,82 (м, 5H).

ЖХМС (ESI) m/z 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

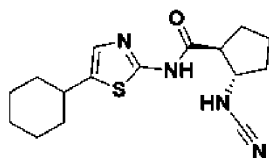
Соединение 10-8. (1S,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,09 (с, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,68-1,39 (м, 7H), 1,36-0,96 (м, 5H).

ЖХМС (ESI) m/z 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

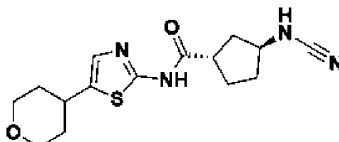
Соединение 10-9. (1S,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,16 (с, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 4H), 1,75-1,52 (м, 7H), 1,42-1,18 (м, 5H).

ЖХМС (ESI) m/z 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

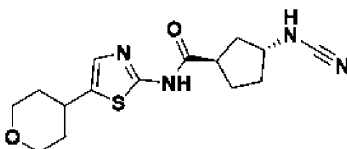
Соединение 10-10. (1S,3S)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,00 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,73-3,39 (м, 2H), 3,15-3,03 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 3H), 1,92-1,83 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,67-1,66 (м, 3H).

ЖХМС (ESI) m/z 321,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

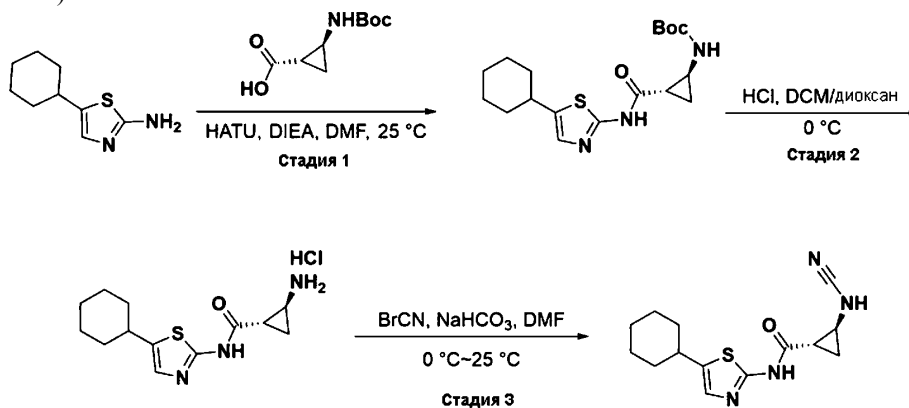
Соединение 10-11. (1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,72 (с, 1H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 4H), 1,77-1,55 (м, 4H).

ЖХМС (ESI) m/z 321,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11-1. Транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (соединение 11-1)



Стадия 1. трет-Бутил-N-[(транс)-2-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклопропил]карбамат.

В 8 мл флакон помещали (транс)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропан-1-карбоновую кислоту (132 мг, 0,62 ммоль), N,N-диметилформамид (1 мл), N,N-диизопропилэтиламин (212 мг, 1,64 ммоль), HATU (417 мг, 1,10 ммоль) и 5-циклогексил-1,3-тиазол-2-амин (100 мг, 0,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Реакционную смесь выливали в воду (2 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (32 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) с получением трет-бутил-N-[(транс)-2-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклопропил]карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 366,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (Транс)-2-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид, соль HCl.

В 8 мл флакон помещали трет-бутил-N-[(транс)-2-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]циклопропил]карбамат (100 мг, 0,25 ммоль), дихлорметан (2,4 мл) и раствор HCl в 1,4-диоксане (4M, 0,9 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 0 °C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, промывали простым этиловым эфиром, фильтровали и концентрировали под вакуумом с

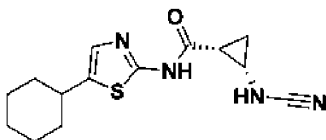
получением соли HCl (транс)-2-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 266,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.

В 8 мл флакон помещали соль HCl (транс)-2-амино-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (70 мг, 0,21 ммоль), N,N-диметилформамид (1 мл) и бикарбонат натрия (35 мг, 0,42 ммоль). После охлаждения до 0°C добавляли бромистый циан (22 мг, 0,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (2 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (32 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали преп-ТСХ (элюирование смесью 1:1 этилацетат/простой петролейный эфир) и далее очищали преп-ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 130 Å, 5 мкм, 19 мм 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3), MeCN (от 35% MeCN до 65% в течение 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 & 220 нм). Это давало (транс)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,67-5,64 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 2H), 1,77-1,75 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,47-1,33 (м, 4H), 1,32-1,24 (м, 1H). ЖХМС (ESI) m/z 291,2 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получали в соответствии с примером 11-1.

Соединение 11-2. Цис-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид

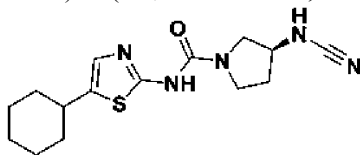


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98 (ушир. с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,67-5,64 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,47-1,33 (м, 4H), 1,27-1,24 (м, 1H).

ЖХМС (ESI) m/z 291,2 $[M+H]^+$.

Следующие соединения также были получены в соответствии с предыдущим примером 2-1 выше.

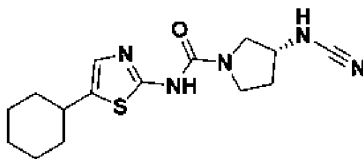
Соединение 2-2. (3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (ушир. с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,51-3,39 (м, 4H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 3H), 1,74-1,72 (м, 3H), 1,34-1,31 (м, 4H), 1,26-1,16 (м, 1H).

ЖХМС (ESI) m/z 320,4 $[M+H]^+$.

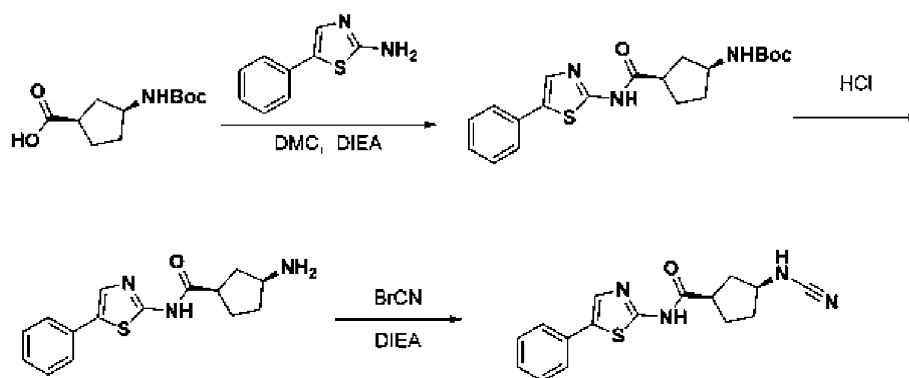
Соединение 2-3. (3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (ушир. с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,51-3,39 (м, 4H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 3H), 1,74-1,66 (м, 3H), 1,34-1,31 (м, 4H), 1,26-1,16 (м, 1H).

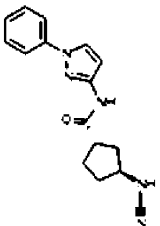
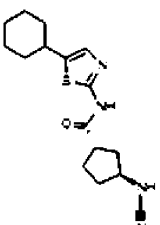
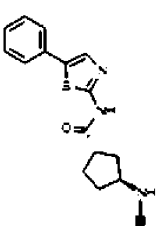
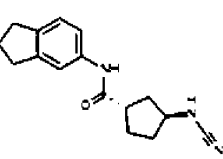
ЖХМС (ESI) m/z 320,1 $[M+H]^+$.

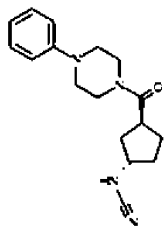
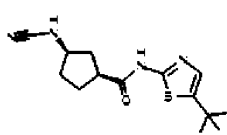
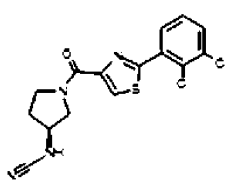
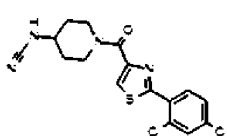
Пример 12-1. (1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид (соединение 12-1)



Во флакон объемом 0,5 драхмы загружали (1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту (0,2М в 1,4-диоксане, 225 мкл, 45 мкмоль), 5-фенилтиазол-2-амин (0,2М в 1,4-диоксане, 225 мкл, 45 мкмоль) и DIEA (30 мкл, чистый, 172 мкмоль), затем добавляли раствор хлорида 2-хлор-1,3-диметилимидазолия (0,2М в DCE, 275 мкл, 55 мкмоль). Флакон закрывали и встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (500 мкл) и экстрагировали этилацетатом (2500 мкл). Объединенные органические слои выпаривали до суха в потоке N_2 и к остатку добавляли 1,4-диоксан (250 мкл). Флакон закрывали и встряхивали при 50°C в течение 15 мин для растворения остатка, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли HCl (4М в 1,4-диоксане, 150 мкл, 600 мкмоль), флакон закрывали и встряхивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и добавляли DMA (200 мкл) и DIEA (50 мкл, чистый, 287 мкмоль). Флакон закрывали и встряхивали при 50°C в течение 15 мин для растворения остатка, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли бромистый циан (0,4М в DMA, 225 мкл, 90 мкмоль), флакон закрывали и встряхивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли ДМСО (300 мкл) и AcOH (45 мкл) и смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со сбором фракций по массе. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в Genevac с получением (1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$.

Следующие соединения были синтезированы в соответствии с примером 12-1

Соединение 12-2		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 296,2 [M+H] ⁺
Соединение 12-3		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 319,2 [M+H] ⁺
Соединение 12-4		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 313,2 [M+H] ⁺
Соединение 12-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопентан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 270,2 [M+H] ⁺

Соединение 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклопентил]амино} карбонитрил	ЖХМС (ESI) m/z 299,2 [M+H] ⁺
Соединение 12-7		(1S,3R)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклопентан-1-карбоксамид	ЖХМС (ESI) m/z 293,2 [M+H] ⁺
Соединение 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пирролидин-3-ил]амино} карбонитрил	ЖХМС (ESI) m/z 367 [M+H] ⁺
Соединение 12-9		((1-[2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пиперидин-4-ил)амино)карбонитрил	ЖХМС (ESI) m/z 381 [M+H] ⁺

Пример А. Биохимический анализ. Анализ активности USP30 с использованием убиквитина-родамина 110 (биохимический анализ ингибитора USP30).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения-ингибиторы USP30, имеющие значение IC_{50} 1 мкмоль или менее (например, от 0,001 до 1 мкмоль), как определено следующим биохимическим анализом ингибитора USP30. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения-ингибиторы USP30, имеющие значение IC_{50} менее 0,5 мкмоль (например, от 0,001 до 0,5 мкмоль), как определено следующим биохимическим анализом ингибитора USP30. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению предпочтительно представляют собой соединения-ингибиторы USP30, имеющие значение IC_{50} менее 0,1 мкмоль (например, от 0,001 до 0,1 мкмоль), как определено следующим биохимическим анализом ингибитора USP30.

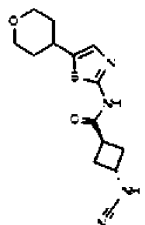
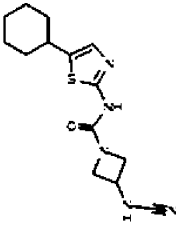
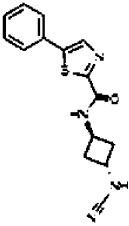
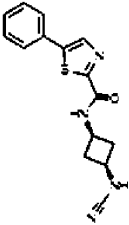
Анализ проводили в конечном объеме 9 мкл в аналитическом буфере, содержащем 20 мМ Трис-НСl (рН 8,0, (раствор 1М Трис-НСl, рН 8,0; Corning 46-031-СМ)), 1 мМ GSH (восстановленный L-глутатион, Sigma-Aldrich, G4251-100G), 0,03% BGG (отфильтрованный через 0,22 мкм фильтр, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 10-точечного трехкратного серийного разведения в ДМСО были предварительно распределены в 1536-луночные планшеты (Corning, #3724 BC) для конечной тестируемой концентрации от 25 мкМ до 1,3 нМ, от наибольшей до наименьшей дозы соответственно. Время концентрации и инкубации было оптимизировано для максимального отношения сигнал-фон при сохранении условий измерения начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация USP30 (человеческий рекомбинантный USP30, Boston Biochem, кат. № E-582) в анализе составляла 0,2 нМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамин 110, UbiQ-126) составляла 25 нМ при [Ub-Rh110] $\ll K_m$. 3 мкл 2× USP30 добавляли в аналитические планшеты (предварительно заполненные соединением), предварительно инкубировали в течение 30 мин и затем обрабатывали 3 мкл 2 Ub-Rh110. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 3 мкл останавливающего раствора (лимонная кислота (Sigma, 251275-500G) конечной концентрации 10 мМ). Измерение флуоресценции осуществляли на Envision

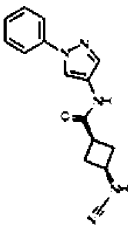
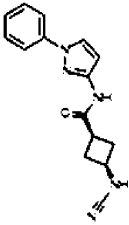
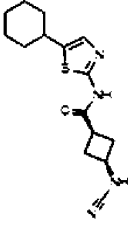
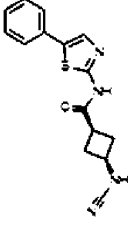
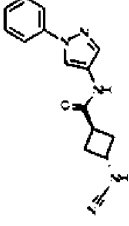
(возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; Perkin Elmer) или на PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; BMG Labtech).

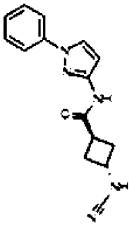
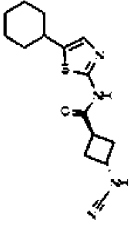
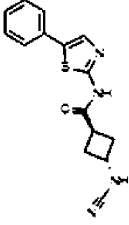
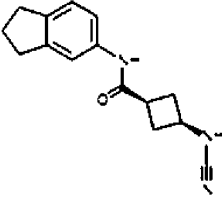
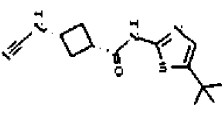
Для всех видов анализа данные были представлены в виде процента ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: $\%inh = 1 - ((FLU - Ave_{Low}) / (Ave_{High} - Ave_{Low}))$ где FLU=измеренная флуоресценция, Ave_{Low} =средняя флуоресценция неферментированного контроля (n=16) и Ave_{High} флуоресценция ДМСО-контроля (n=16). Значения IC_{50} определяли путем подбора кривой стандартного 4-параметрического логистического алгоритма подбора, включенного в программный пакет Activity Base: IDBS XE Designer Model 205. Данные подбираются с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта.

Активность соединений в биохимическом анализе IC_{50} (диапазоны IC_{50}) USP30 согласно настоящему изобретению представлена в таблицах A1-A3 ниже следующим образом: "-": неактивно, "+": 10-25M, "++": 1-10M, "+++": 0,1-1M, "++++": < 0,1M.

Таблица A1

Пример №	Структура	Химическое наименование	Диапазон
			активности USP30
Соединение 1-1		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 2-1		3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид	++
Соединение 3-1		5-фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид	++
Соединение 4-1		5-фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид	++

Соединение 5-1		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+
Соединение 5-3		цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++

Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+

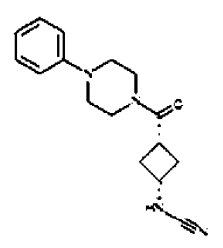
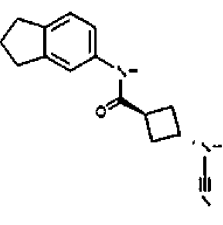
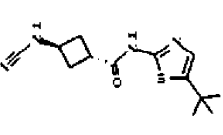
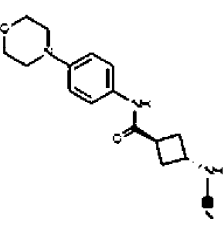
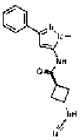
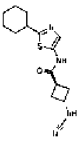
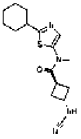
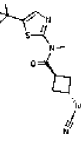
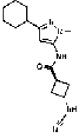
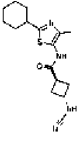
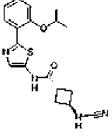
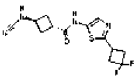
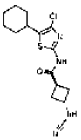
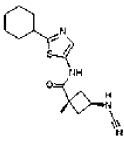
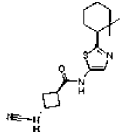
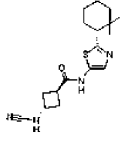
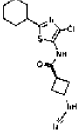
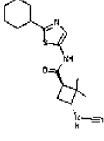
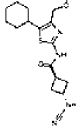
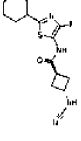
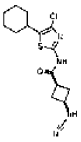
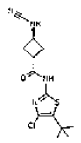
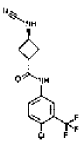
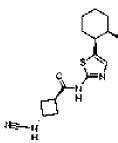
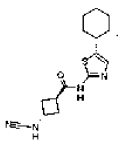
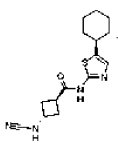
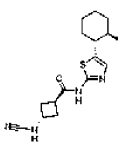
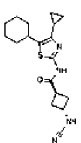
Соединение 5-11		{[цис-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]амино} карбонитрил	-
Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид	+

Таблица А2

Пример №	Структура	Химическое наименование	Диапазон активности USP30
----------	-----------	-------------------------	---------------------------

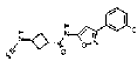
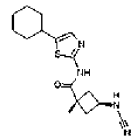
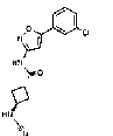
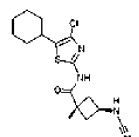
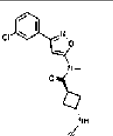
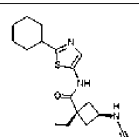
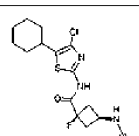
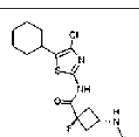
Соединение 1-2		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-3		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-4		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-5		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-6		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-7		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-8		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-9		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[2-(3,3-дифторциклобутил)-1,3-тиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид	+++

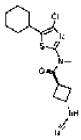
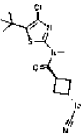
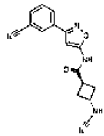
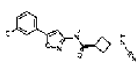
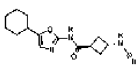
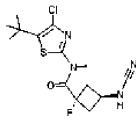
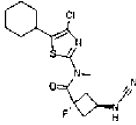
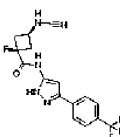
Соединение 1-10		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-11		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-12		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[(1S)-2,2-диметилциклогексил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-13		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[(1R)-2,2-диметилциклогексил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-14		(1r,3r)-N-(4-хлор-2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-15		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-16		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-17		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-фтор-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++

Соединение 1-18		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-19		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-20		(1r,3r)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 1-21		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил} циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-22		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил} циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-23		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил} циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-24		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил} циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-25		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++++

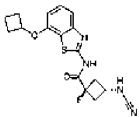
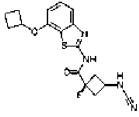
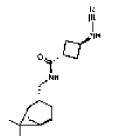
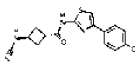
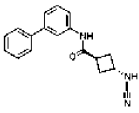
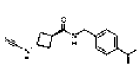
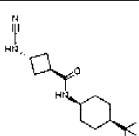
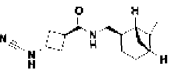
Соединение 1-26		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5- циклогексил-4-(1-циклопропил- 1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-2- ил]циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-27		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4- (трифторметил)пиридин-2- ил]циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-28		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5- [(2S)-оксан-2-ил]-1,3-тиазол-2- ил}циклобутан-1-карбоксамид	++
Соединение 1-29		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5- циклогексил-4-метил-1,3-тиазол- 2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-30		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5- циклогексил-1-метил-1H- пиразол-3-ил)циклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-31		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5- циклогексил-4-(трифторметил)- 1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1- карбоксамид	++++
Соединение 1-32		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5- [(1S,2R)-2- (трифторметил)циклогексил]- 1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-33		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5- [(1R,2S)-2- (трифторметил)циклогексил]- 1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-	+++

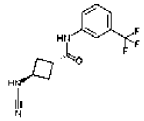
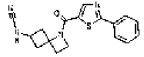
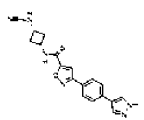
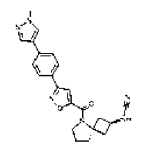
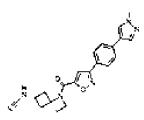
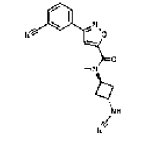
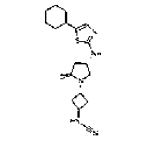
		карбоксамид	
Соединение 1-34		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-35		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-36		(1R,3R)-N-(4-хлор-5-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-37		(1R,3R)-N-{5-[(2R)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-38		(1R,3R)-N-{5-[(2S)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-39		(1R,3R)-N-(5-хлор-1-циклогексил-1Н-пиразол-3-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-40		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(3-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	+++

Соединение 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-42		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-44		(1r,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-46		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-этилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-47		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-48		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	++++

Соединение 1-49		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-50		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-51		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(3-цианофенил)-1,2-оксазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-53		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-оксазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-54		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-55		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-56		(1s,3s)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид	+++

Соединение 1-57		(1r,3r)-3-(цианоамино)-1-фтор-N- {3-[4-(трифторметил)фенил]-1H- пиразол-5-ил}циклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-58		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил- 1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)- 1-фтор-N-метилциклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-59		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор- 1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)- 1-фторциклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-60		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор- 1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)- 1-фторциклобутан-1- карбоксамид	++++
Соединение 1-61		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(2- фторфенил)-5- метилфенил]циклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-62		(1r,3r)-N-(3-хлор-5- циклогексилфенил)-3- (цианоамино)циклобутан-1- карбоксамид	++++
Соединение 1-63		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4- фтор-3-(пиперидин-1- ил)фенил]циклобутан-1- карбоксамид	+++
Соединение 1-64		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7- циклобутокс-1,3-бензотиазол-2- ил)циклобутан-1-карбоксамид	+++

Соединение 1-65		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-66		(1s,3s)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-67		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-([(1R,2R,5R)-6,6-диметилбисцикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-69		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3-фенилфенил)циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-70		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-([4-(пропан-2-ил)фенил]метил)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 1-71		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[(1s,4s)-4-трет-бутилциклогексил]циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 1-72		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-([(1R,2R,5R)-6,6-диметилбисцикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил)циклобутан-1-	+++

		карбоксамид	
Соединение 1-73		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(трифторметил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид	+++
Соединение 3-2		{[1-(2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонитрил	+++
Соединение 3-3		3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-[(1s,3s)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид	+++
Соединение 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	+++
Соединение 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазол-5-карбонил}-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонитрил	+++
Соединение 3-6		3-(3-цианофенил)-N-метил-N-[(1r,3r)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазол-5-карбоксамид	++
Соединение 6-1		{[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино} карбонитрил	+++

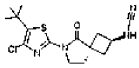
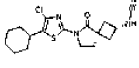
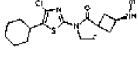
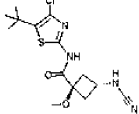
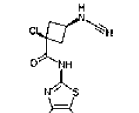
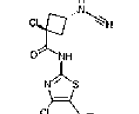
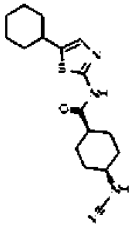
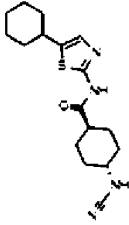
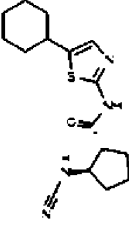
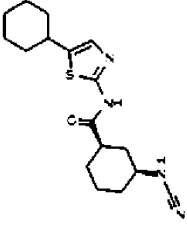
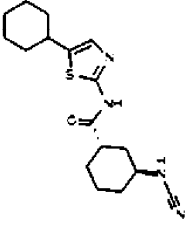
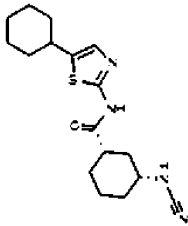
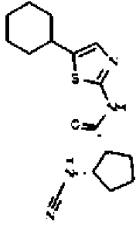
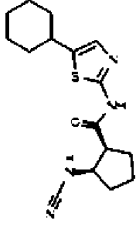
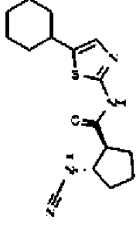
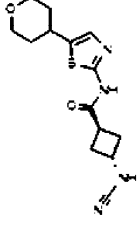
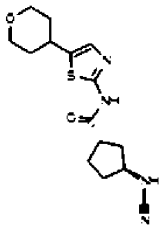
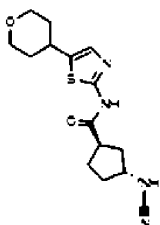
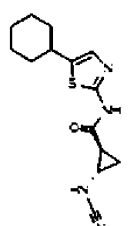
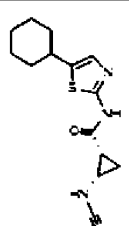
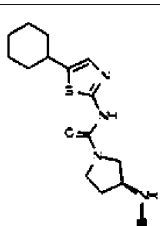
Соединение 7-1		{[(2r,4s)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	++++
Соединение 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	+++
Соединение 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил	++++
Соединение 8-1		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 9-1		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	++++
Соединение 9-2		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид	+++

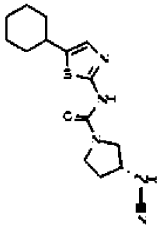
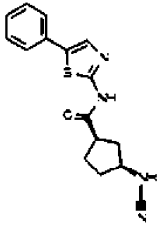
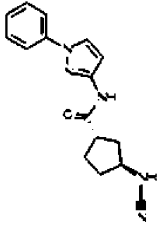
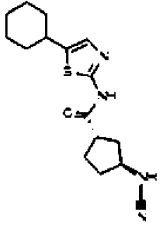
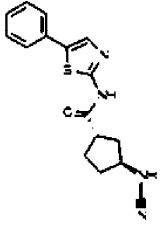
Таблица А3

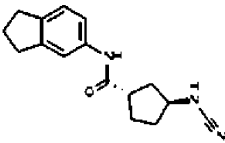
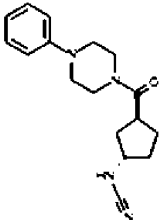
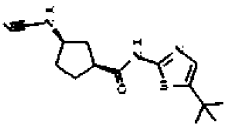
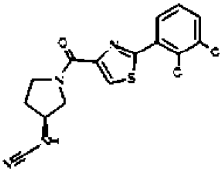
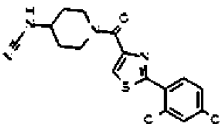
Пример №	Структура молекулы	Химическое наименование	Диапазон активности USP30
----------	--------------------	-------------------------	---------------------------

Соединение 10-1		цис-4-(цианоамино)-N-(5- циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)циклогексан-1- карбоксамид	+++
Соединение 10-2		транс-4-(цианоамино)-N-(5- циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)циклогексан-1- карбоксамид	++
Соединение 10-3		(1R,2R)-2-(цианоамино)-N- (5-циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)циклопентан-1- карбоксамид	++
Соединение 10-4		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N- (5-циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)циклогексан-1- карбоксамид	-
Соединение 10-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5- циклогексил-1,3-тиазол-2- ил)циклогексан-1- карбоксамид	-

Соединение 10-6		(1S,3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид	++
Соединение 10-7		(1R,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	++
Соединение 10-8		(1S,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	++
Соединение 10-9		(1S,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	++
Соединение 1-10		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид	++

Соединение 10-10		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид	++
Соединение 10-11		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид	+
Соединение 11-1		транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид	++
Соединение 11-2		цис-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид	++
Соединение 2-2		(3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид	++

Соединение 2-3		(3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид	
Соединение 12-1		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	++
Соединение 12-2		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид	+
Соединение 12-3		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	+++
Соединение 12-4		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид	++

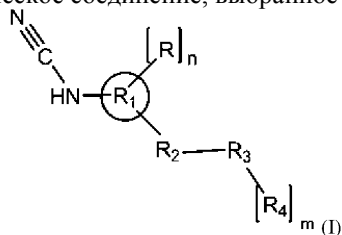
Соединение 12-5	 (1S,3S)-3-((1S,3S)-3-((2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)карбонил)циклопентан-1-карбоксамид)карбонитрил	+
Соединение 12-6	 {[[(1S,3S)-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклопентил]амино}карбонитрил	-
Соединение 12-7	 (1S,3R)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-((1S,3S)-3-((2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)карбонил)циклопентан-1-карбоксамид)карбонитрил	++
Соединение 12-8	 {[[(3S)-1-[2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пирролидин-3-ил]амино}карбонитрил	++
Соединение 12-9	 ((1-[2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пиперидин-4-ил)амино)карбонитрил	+

Эквиваленты.

Специалистам в данной области будут понятны, или же они смогут установить, не выходя за рамки привычных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, которые были специально описаны в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты включены в объем следующей ниже формулы изобретения.

Варианты осуществления изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах.

1. По меньшей мере одно химическое соединение, выбранное из соединений формулы (I)



и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров и таутомеров, где

R независимо выбран из водорода, OH, CN, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп и (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R₁;

R₁ выбран из 3-6-членных циклических или гетероциклических групп;

R₂ выбран из C(X)_n, S(O)₂, N(X), линкеров с гетероатомом, N(X)S(O)₂, N(X)S(O)₂N(X), карбонилалкильных групп и карбонилгетероалкильных групп, где алкильная часть карбонилалкильных и карбонилгетероалкильных групп может необязательно циклизироваться с R, R₁ или R₃;

X независимо выбран из водорода, алкильных групп и гетероалкильных групп, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R, R₁ или R₃ или с другой группой X, когда присутствует несколько групп X;

R₃ выбран из водорода, галогенов, алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбонилалкильных групп, карбонилгетероалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R;

R₄ независимо выбран из алкильных групп, гетероалкильных групп, галогеналкильных групп, алкоксигрупп, циклоалкоксигрупп, гетероалкоксигрупп, галогеналкоксигрупп, карбоксиалкильных групп, гетерокарбоксиалкильных групп, циклических групп, гетероциклических групп, арильных групп и гетероарильных групп, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y;

Y независимо выбран из водорода, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)гетероалкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп, (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп, (C₅-C₈)арильных групп и (C₄-C₈)гетероарильных групп; и

m равно 0, 1 или 2.

2. Химическое соединение по п.1, в котором R₁ выбран из циклопропана, циклобутана, цикlopентана и циклогексана.

3. Химическое соединение по п.1, в котором R₁ выбран из циклобутана и цикlopентана.

4. Химическое соединение по п.1, в котором R₁ выбран из гетероциклических групп.

5. Химическое соединение по п.1, в котором R₁ представляет собой пирролидин.

6. Химическое соединение по п.1, в котором R₂ выбран из карбонилалкильных и гетерокарбонилалкильных групп.

7. Химическое соединение по п.1, в котором R₂ выбран из амидов, обратных амидов и мочевины.

8. Химическое соединение по п.1, в котором R₂ представляет собой амид.

9. Химическое соединение по п.1, в котором R₃ выбран из арильных и гетероарильных колец.

10. Химическое соединение по п.1, в котором R₃ выбран из тиазольного, индольного, пиразольного и фенильного колец.

11. Химическое соединение по п.1, в котором R₃ выбран из циклических и гетероциклических колец.

12. Химическое соединение по п.1, в котором m равно 0.

13. Химическое соединение по п.1, в котором R₄ выбран из циклических и гетероциклических колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

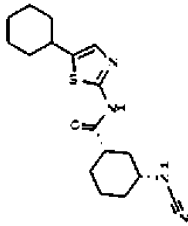
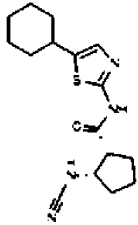
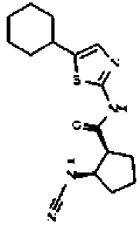
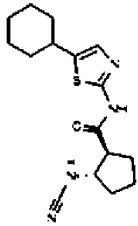
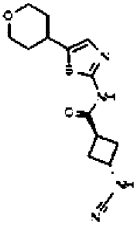
14. Химическое соединение по п.1, в котором R₄ выбран из алкильной, гетероалкильной и галогеналкильной групп.

15. Химическое соединение по п.1, в котором R₄ выбран из арильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных 1 или 2 R.

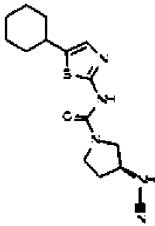
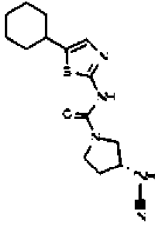
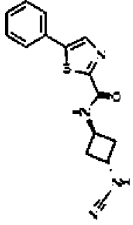
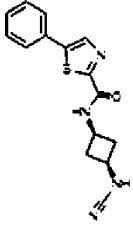
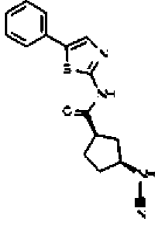
16. Химическое соединение по п.1, в котором R выбран из галогенов.

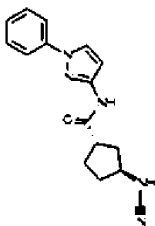
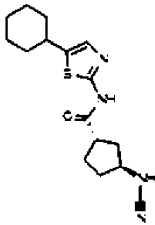
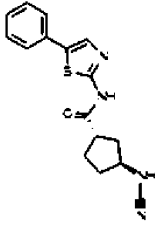
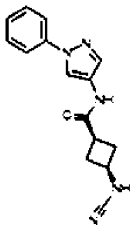
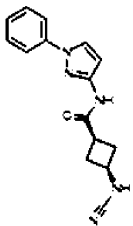
17. Химическое соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

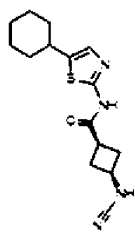
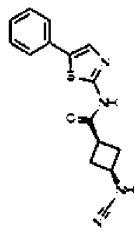
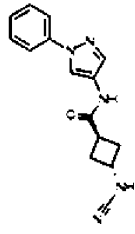
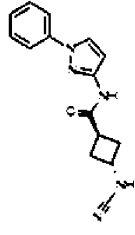
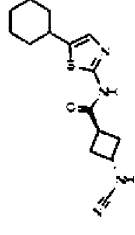
Пример №	Структура	Химическое наименование
Соединение 10-1		цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-2		транс-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-3		(1R,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-4		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

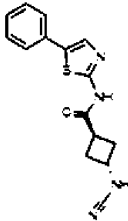
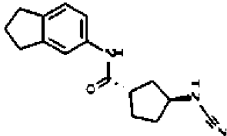
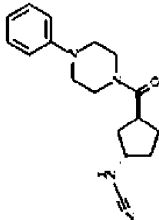
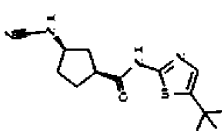
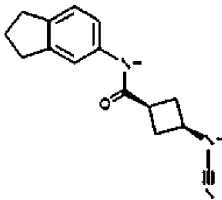
Соединение 10-6		(1S,3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
Соединение 10-7		(1R,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-8		(1S,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 10-9		(1S,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 1-1		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид

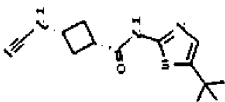
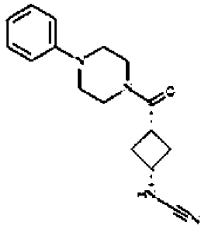
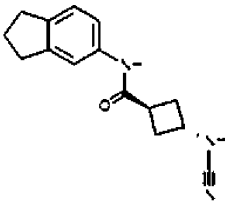
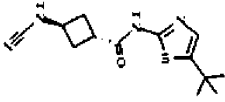
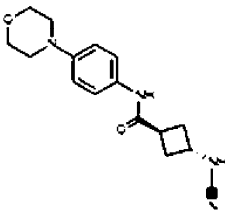
Соединение 10-10		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)- 1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1- карбоксамид
Соединение 10-11		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)- 1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1- карбоксамид
Соединение 11-1		транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил- 1,3-тиазол-2-ил)циклопропан-1- карбоксамид
Соединение 11-2		цис-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3- тиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид
Соединение 2-1		3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3- тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид

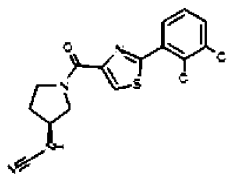
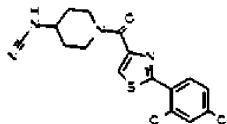
Соединение 2-2		(3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид
Соединение 2-3		(3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид
Соединение 3-1		5-фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид
Соединение 4-1		5-фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид
Соединение 12-1		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид

Соединение 12-2		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H- пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 12-3		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил- 1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1- карбоксамид
Соединение 12-4		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3- тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
Соединение 5-1		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H- пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H- пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 5-3		цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3- тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол- 2-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H- пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H- пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил- 1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3- тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксами́д
Соединение 12-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H- инден-5-ил)циклопентан-1-карбоксами́д
Соединение 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-фенилпиперазин-1- карбонил)циклопентил]амино} карбонитрил
Соединение 12-7		(1S,3R)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3- (цианоамино)циклопентан-1-карбоксами́д
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H- инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксами́д

Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-11		{[цис-3-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]амино} карбонитрил
Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид
Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид

Соединение 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пирролидин-3-ил]амино}карбонитрил
Соединение 12-9		((1-[2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пиперидин-4-ил]амино)карбонитрил

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

18. Композиция, содержащая по меньшей мере одно химическое соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ ингибирования USP30 *in vitro*, включающий введение в анализ активности USP30 с убиквитином-родамином 110 эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения по любому из пп.1-17.

20. Способ лечения по меньшей мере одного заболевания, нарушения или состояния, связанного с митохондриальной дисфункцией, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения по любому из пп.1-17.

21. Способ по п.20, в котором по меньшей мере одно заболевание, нарушение или состояние выбрано из нейродегенеративных заболеваний, заболеваний двигательных нейронов, метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, психических заболеваний, остеоартрита и рака.

22. Способ по п.21, в котором нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции, прионной болезни, кортикобазальной дегенерации, задней корковой атрофии, первичной прогрессирующей афазии, прогрессирующего супрануклеарного паралича, болезни Пика, хронической травматической энцефалопатии, травматического повреждения головного мозга, периферической нейропатии и рассеянного склероза.

23. Способ по п.21, в котором заболевание двигательных нейронов выбрано из амиотрофического бокового склероза (ALS), болезни Гентингтона, спинально-церебеллярной атаксии, атаксии и спинальной мышечной атрофии.

24. Способ по п.21, в котором метаболическое нарушение выбрано из диабета, митохондриальной энцефаломиопатии, инсультоподобных эпизодов (MELAS), митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактоацидоза, наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON), нейропатии, атаксии, пигментного ретинита/наследуемого по материнской линии синдрома Ли (NARP-MILS), болезни Данона, диабетической нефропатии, пигментного ретинита/наследуемого по материнской линии синдрома Ли (NARP-MILS), множественной сульфатазной недостаточности (MSD), муколипидоза II (ML II), муколипидоза III (ML III), муколипидоза IV (ML IV), GM1-ганглиозидоза (GM1), нейронального цероидного липофусциноза (NCL1), болезни Альперса, синдрома Барта, дефектов бета-окисления, дефицита карнитина-ацилкарнитина, дефицита карнитина, синдрома дефицита креатина, дефицита кофермента Q10, дефицита I комплекса, дефицита II комплекса, дефицита CPT I, дефицита CPT II, глутаровой ацидурии II типа, синдрома Киернса-Сайре, лактоацидоза, дефицита длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD), дефицит комплекса III при болезни Ли, дефицита IV комплекса, дефицита V комплекса, дефицита COX, хронического прогрессирующего внешнего синдрома, летальной детской кардиомиопатии (LIC), болезни Люфта, глутаровой ацидурии II типа, дефицита среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), синдрома миоклонической эпилепсии с рваными мышечными волокнами (MERRF), митохондриальной цитопатии, синдрома митохондриальной рецессивной атаксии, синдрома истощения митохондриальной ДНК, мионейрогастроинтестинальных нарушений и энцефалопатии, синдрома Пирсона, дефицита пируватдегидрогеназы, дефицита пируваткарбоксилазы, мутации POLG синдрома офтальмоплегии, дефицита средне-/короткоцепочечной 3-гидроксиаил-КоА-дегидрогеназы (M/SCHAD) и дефицита ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD).

25. Способ по п.21, в котором сердечно-сосудистое нарушение выбрано из транстиретинового амилоидоза, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, приводящей к инфаркту миокарда и амилоидоза сердца.

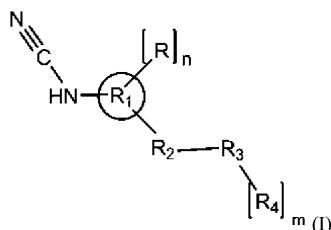
26. Способ по п.21, в котором психическое заболевание выбрано из шизофрении, депрессии и гене-

рализованного тревожного расстройства.

27. Способ по п.21, в котором рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, гематологического рака, рака легких, рака печени, лимфомы, нейрологического рака, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки, саркомы, рака кожи, рака щитовидной железы и рака матки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его их фармацевтически приемлемая соль, где

R независимо выбран из водорода, OH, CN, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп и (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O;

n равно 0, 1 или 2;

где, если n равно 2, R группы могут объединяться с образованием конденсированной кольцевой системы с R₁;

R₁ выбран из 3-6-членных карбоциклических или гетероциклических групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O;

R₂ выбран из амидов, обратных амидов и мочевины;

X независимо выбран из водорода, (C₁-C₁₂)алкильных групп и (C₁-C₁₂)гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с другой группой X, когда присутствует несколько групп X;

R₃ выбран из водорода, галогена, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₁₂)гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₁-C₁₂)галогеналкильных групп, (C₁-C₁₂)алкоксигрупп, (C₁-C₁₂)гетероалкоксигрупп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₁-C₁₂)галогеналкоксигрупп, (C₁-C₁₂)карбонилалкильных групп, (C₁-C₁₂)карбонилгетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₃-C₁₈)карбоциклических групп, 3-18-членных гетероциклических групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, 6-14-членных арильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и 5-24-членных гетероарильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами R;

R₄ независимо выбран из (C₁-C₁₂)алкильных групп, (C₁-C₁₂)гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₁-C₁₂)галогеналкильных групп, (C₁-C₁₂)алкоксигрупп, (C₃-C₁₈)циклоалкоксигрупп, (C₁-C₁₂)гетероалкоксигрупп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₁-C₁₂)галогеналкоксигрупп, ((C₁-C₁₂)карбоксиалкильных групп, (C₁-C₁₂)гетерокарбоксиалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₃-C₁₈)карбоциклических групп, 3-18-членных гетероциклических групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, 6-14-членных арильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и 5-24-членных гетероарильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y;

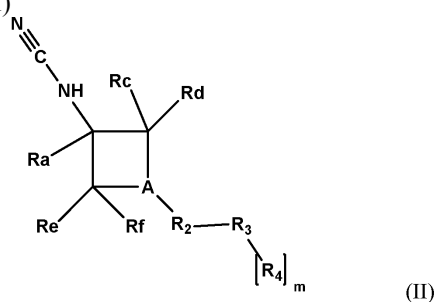
Y независимо выбран из водорода, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆)алкильных групп, (C₁-C₆)гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₁-C₆)алкоксигрупп, (C₁-C₆)галогеналкильных групп, (C₁-C₆)галогеналкоксигрупп, галогена, (C₃-C₆)циклоалкильных групп, (C₃-C₆)гетероциклоалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C₅-C₈)арильных групп и (C₄-C₈)гетероарильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O; и

m равно 0 или 1.

2. Соединение по п.1, где R₁ представляет собой 4-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.

3. Соединение по п.1, в котором R₁ выбран из циклобутана и цикlopentана.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_2 представляет собой амид.
5. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_3 выбран из 6-14-членных арильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и 5-24-членных гетероарильных колец, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.
6. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_3 выбран из тиазольного, инденильного, пиразольного и фенильного колец.
7. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_3 выбран из (C_3-C_{18}) карбоциклических колец и 3-18-членных гетероциклических колец, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.
8. Соединение по любому из пп.1-3, в котором m равно 0.
9. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_4 выбран из (C_3-C_{18}) карбоциклических и 3-18-членных гетероциклических колец, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1 или 2 Y.
10. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_4 выбран из (C_1-C_{12}) алкильной группы, (C_1-C_{12}) гетероалкильной группы, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и (C_1-C_{12}) галогеналкильной группы.
11. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R_4 выбран из 6-14-членных арильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и 5-24-членных гетероарильных колец, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где арильное или гетерокольцо необязательно замещено 1 или 2 Y.
12. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R представляет собой галоген.
13. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой N или CR_b ;

R_a выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6) алкильных групп;

R_b выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 и (C_1-C_6) алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или более R_5 ; или

R_b и X вместе образуют (C_3-C_6) спироциклический циклоалкил или (C_3-C_6) спироциклический гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O;

каждый из R_c , R_d , R_e и R_f независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR_5$ и (C_1-C_6) алкильных групп, необязательно замещенных одним или более R_5 ;

R_2 выбирают из группы, состоящей из $C(O)N(X)$, $N(X)C(O)$;

X независимо выбирают из водорода, (C_1-C_{12}) алкильных групп и (C_1-C_{12}) гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где алкильные и гетероалкильные группы могут необязательно циклизироваться с R_b или R_3 ;

R_3 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) гетероалкила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, 6-14-членного арила, содержащего 1-3 ароматических кольца и 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-3 ароматических кольца и содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и необязательно замещенного 1 или 2 группами R;

R_4 независимо выбирают из (C_1-C_{12}) алкильных групп, (C_3-C_{18}) циклоалкильных групп, (C_1-C_{12}) гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C_1-C_{12}) галогеналкильных групп, (C_1-C_{12}) алкоксигрупп, (C_3-C_{18}) циклоалкоксигрупп, (C_1-C_{12}) гетероалкоксигрупп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C_1-C_{12}) галогеналкоксигрупп, (C_1-C_{12}) карбоксиалкильных групп, (C_1-C_{12}) гетерокарбоксиалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C_3-C_{18}) карбоциклических групп, 3-18-членных гетероциклических групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, арильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и 5-24-членных гетероарильных групп, содержащих 1-3 ароматических кольца и содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где любые кольца необязательно замещены 1 или 2 группами Y;

R_5 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, (C_1-C_3) алкильных групп и (C_1-C_3) алкоксигрупп;

R независимо выбирают из водорода, OH, CN, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O; (C_3-C_6) циклоалкилоксигрупп и (C_1-C_6) алкоксиалкильных групп;

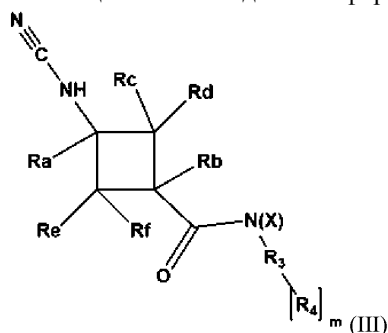
Y независимо выбирают из водорода, OH, CN, $N(X)_2$, (C_1-C_6) алкильных групп, (C_1-C_6) гетероалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) галогеналкильных групп, (C_1-C_6) галогеналкоксигрупп, галогена, (C_3-C_6) циклоалкильных групп, (C_3-C_6) гетероциклоалкильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, (C_3-C_8) арильных групп, (C_4-C_8) гетероарильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и (C_4-C_8) гетероарильных групп, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и замещенных C_1-C_3 алкилом; и m равно 0 или 1.

14. Соединение по п.13, где каждый из R_c , R_d , R_e и R_f независимо выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6) алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами R_5 .

15. Соединение по п.13 или 14, где R_3 представляет собой 6-14-членный арил, содержащий 1-3 ароматических кольца и необязательно замещенный 1 или 2 группами R или 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-3 ароматических кольца и содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и необязательно замещенный 1 или 2 группами R.

16. Соединение по любому из пп.13-15, где R_4 представляет собой (C_3-C_{18}) циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами Y, или 6-14-членный арил, содержащий 1-3 ароматических кольца и необязательно замещенный 1 или 2 группами Y.

17. Соединение по п.13, представляющее собой соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.17, где X представляет собой водород.

19. Соединение по п.17 или 18, где каждый из R_c , R_d , R_e и R_f представляет собой водород.

20. Соединение по любому из пп.17-19, где R_a представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп.17-20, где R_3 представляет собой арил, содержащий 1-3 ароматических кольца и необязательно замещенный 1 или 2 группами R, или гетероарил, содержащий 1-3 ароматических кольца, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O и необязательно замещенный 1 или 2 группами R.

22. Соединение по любому из пп.17-20, где R_3 представляет собой 5-24-членный гетероарил, содержащий одно ароматическое кольцо, содержащий два гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно замещенный 1 или 2 группами R.

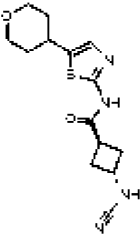
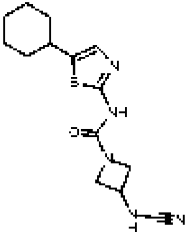
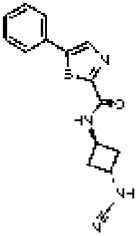
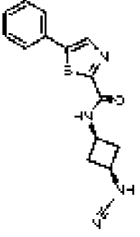
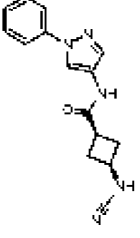
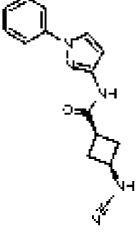
23. Соединение по любому из пп.17-20, где R_3 представляет собой тиазольное кольцо.

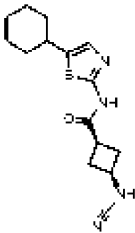
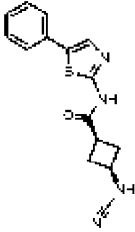
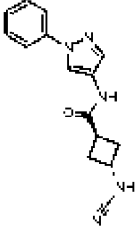
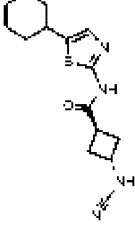
24. Соединение по любому из пп.17-23, где R_4 представляет собой (C_3-C_{18}) карбоциклическую группу, необязательно замещенную 1 или 2 группами Y, или 6-14-членный арил, содержащий 1-3 ароматических кольца и необязательно замещенный 1 или 2 группами Y.

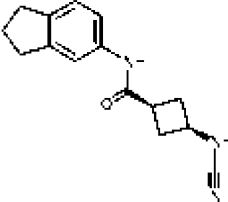
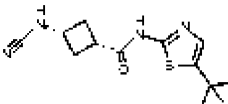
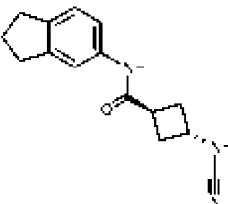
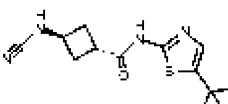
25. Соединение по любому из пп.17-24, где m равен 0.

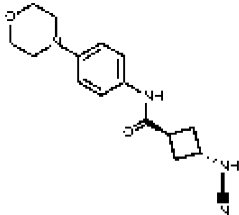
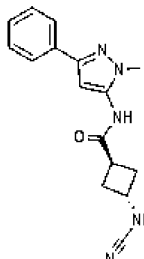
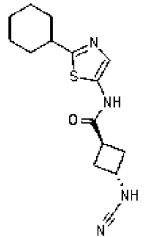
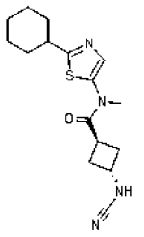
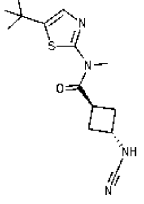
26. Соединение по любому из пп.1-25, где любой арил представляет собой 6, 9-12 или 14-членный арил.

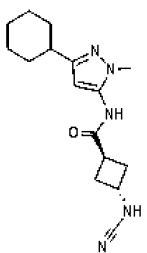
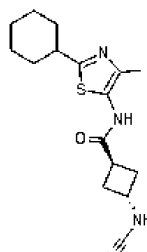
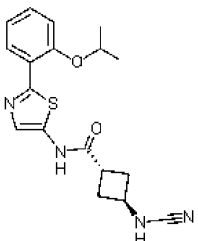
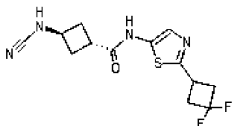
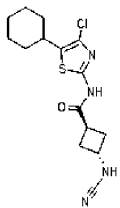
27. Соединение, выбранное из следующих:

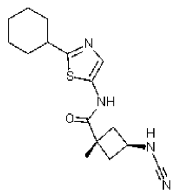
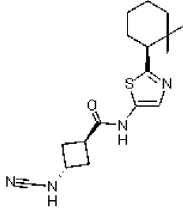
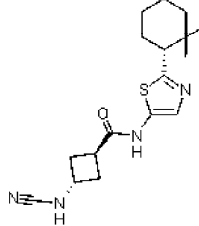
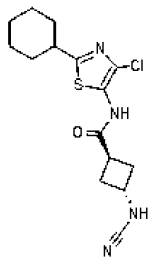
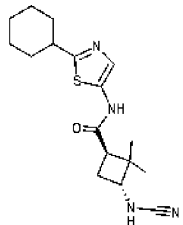
Соединение 1-1		транс-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 2-1		3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид;
Соединение 3-1		5-фенил-N-[(транс)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
Соединение 4-1		5-фенил-N-[(цис)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид;
Соединение 5-1		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-2		цис-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 5-3		цис-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-4		цис-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-5		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-6		транс-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-7		транс-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;

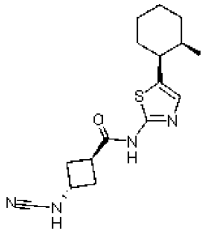
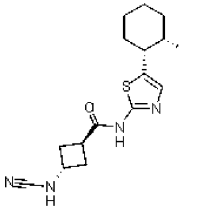
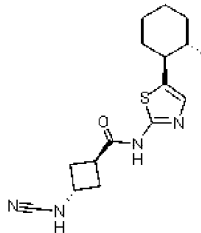
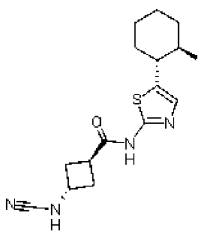
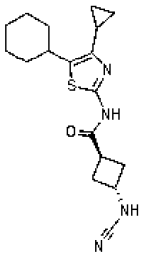
Соединение 5-8		транс-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-9		цис-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-10		цис-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-12		транс-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 5-13		транс-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 5-14		транс-3-(цианоамино)-N-[4-(морфолин-4-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-2		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-3		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-4		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-5		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 1-6		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-7		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-8		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-9		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[2-(3,3-дифторциклобутил)-1,3-тиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-10		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 1-11		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-12		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[(1S)-2,2-диметилциклогексил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-13		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{2-[(1R)-2,2-диметилциклогексил]-1,3-тиазол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-14		(1r,3r)-N-(4-хлор-2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-15		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксамид;

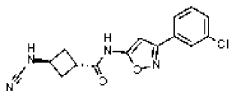
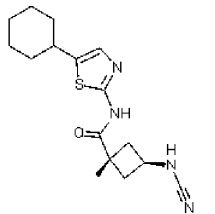
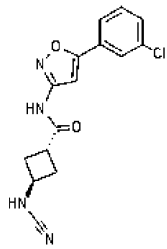
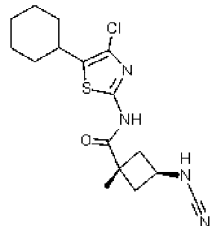
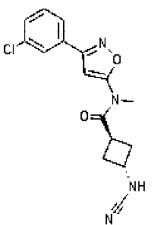
Соединение 1-16		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-17		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-4-фтор-1,3-тиазол-5-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-18		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-19		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-20		(1r,3r)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;

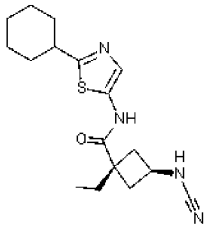
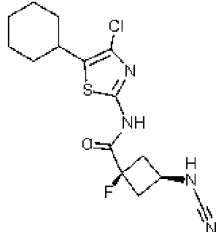
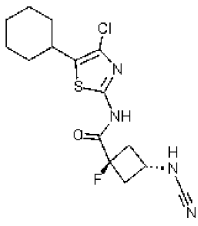
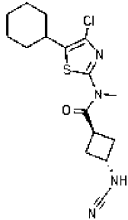
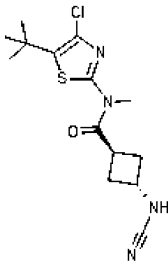
Соединение 1-21		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-22		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-23		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-24		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-метилциклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-25		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;

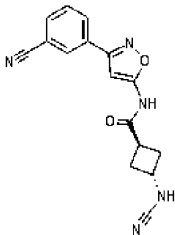
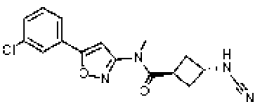
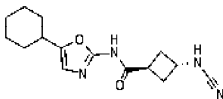
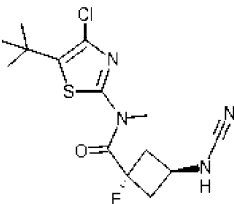
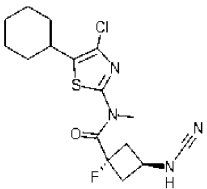
Соединение 1-26		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-27		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-28		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(2S)-оксан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-29		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-30		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 1-31		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[5-циклогексил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-32		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-33		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2S)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-34		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1S,2S)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-35		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{5-[(1R,2R)-2-(трифторметил)циклогексил]-1,3-тиазол-2-ил}циклобутан-1-карбоксамид;

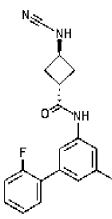
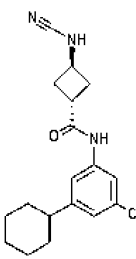
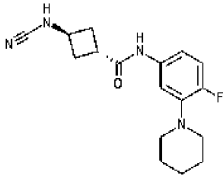
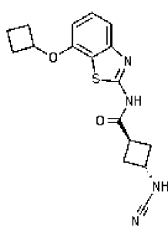
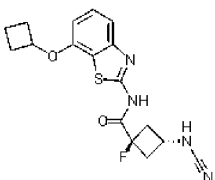
Соединение 1-36		(1R,3R)-N-(4-хлор-5-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-37		(1R,3R)-N-{5-[(2R)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-38		(1R,3R)-N-{5-[(2S)-бицикло[2.2.2]октан-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-39		(1R,3R)-N-(5-хлор-1-циклогексил-1Н-пиразол-3-ил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-40		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(3-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклобутан-1-карбоксамид;

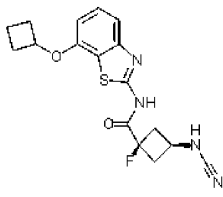
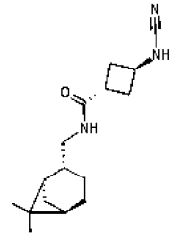
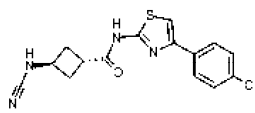
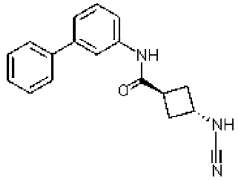
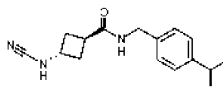
Соединение 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксами́д;
Соединение 1-42		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксами́д;
Соединение 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксами́д;
Соединение 1-44		(1r,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метилциклобутан-1-карбоксами́д;
Соединение 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксами́д;

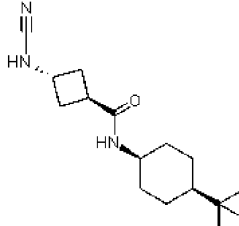
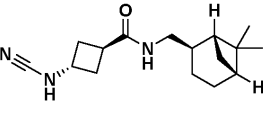
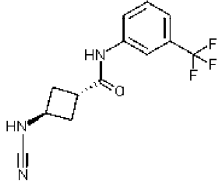
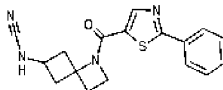
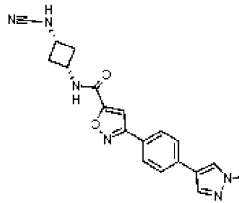
Соединение 1-46		(1r,3s)-3-(цианоамино)-N-(2-циклогексил-1,3-тиазол-5-ил)-1-этилциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-47		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-48		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-49		(1r,3r)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-50		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид;

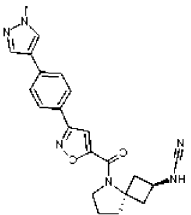
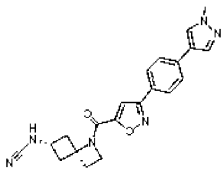
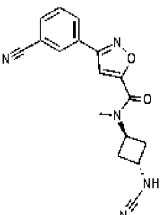
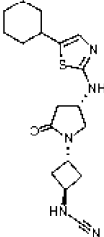
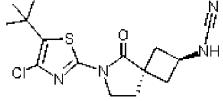
Соединение 1-51		(1r,3r)-3-(3-(3- цианоамино)-1,2-оксазол-5- ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-хлорфенил)-1,2- оксазол-3-ил]-3-(3-(3-цианоамино)- N-метилциклобутан-1- карбоксамид;
Соединение 1-53		(1r,3r)-3-(3-(3-цианоамино)-N- метилциклобутан-1-карбоксамид)-5- циклогексил-1,3-оксазол-2- ил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-54		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор- 1,3-тиазол-2-ил)-3- (3-(3-цианоамино)-1-фтор-N- метилциклобутан-1- карбоксамид;
Соединение 1-55		(1r,3r)-N-(4-хлор-5- циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3- (3-(3-цианоамино)-1-фтор-N- метилциклобутан-1- карбоксамид;

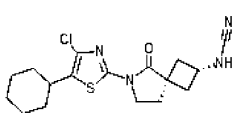
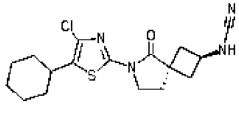
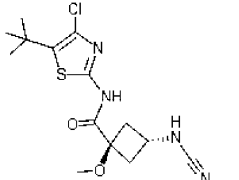
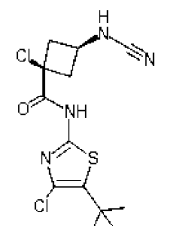
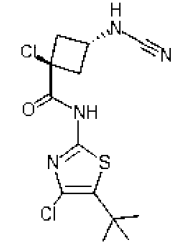
Соединение 1-56		(1s,3s)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-57		(1r,3r)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-ил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-58		(1s,3s)-N-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-59		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-60		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

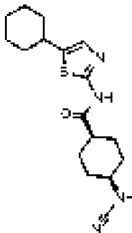
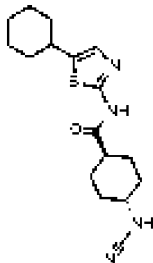
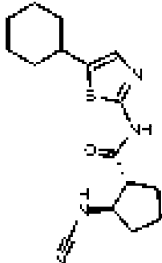
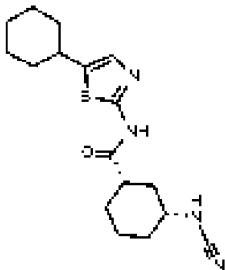
Соединение 1-61		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(2-фторфенил)-5-метилфенил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-62		(1r,3r)-N-(3-хлор-5-циклогексилфенил)-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-63		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[4-фтор-3-(пиперидин-1-ил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-64		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-65		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

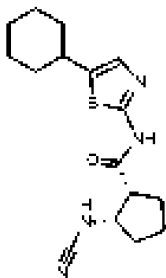
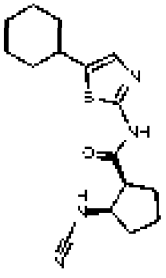
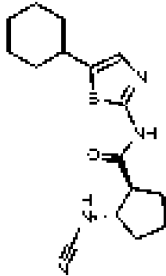
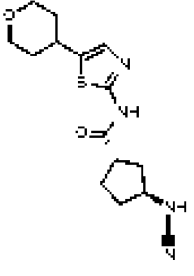
Соединение 1-66		(1s,3s)-3-(цианоамино)-N-(7-циклобутокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-67		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N- {[(1R,2R,5R)-6,6- диметилбицикло[3.1.1]гептан-2- ил]метил}циклобутан-1- карбоксамид;
Соединение 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-хлорфенил)-1,3- тиазол-2-ил]-3- (цианоамино)циклобутан-1- карбоксамид;
Соединение 1-69		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-(3- фенилфенил)циклобутан-1- карбоксамид;
Соединение 1-70		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{[4- (пропан-2- ил)фенил]метил}циклобутан-1- карбоксамид;

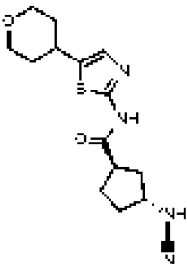
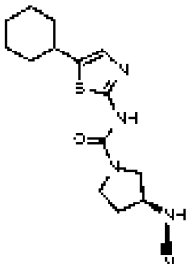
Соединение 1-71		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[(1s,4s)-4-трет-бутилциклогексил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-72		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-{[(1R,2R,5R)-6,6-диметилбисцикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил}циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 1-73		(1r,3r)-3-(цианоамино)-N-[3-(трифторметил)фенил]циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 3-2		{[1-(2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонитрил;
Соединение 3-3		3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-[(1s,3s)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазоле-5-карбоксамид;

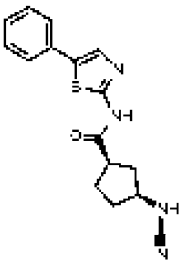
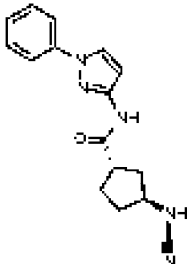
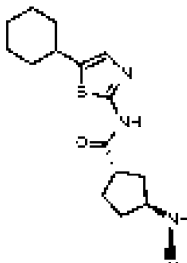
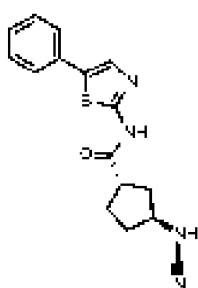
Соединение 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазоле-5-карбонил}-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил;
Соединение 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-1,2-оксазоле-5-карбонил}-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]амино} карбонитрил;
Соединение 3-6		3-(3-цианофенил)-N-метил-N-[(1r,3r)-3-(цианоамино)циклобутил]-1,2-оксазоле-5-карбоксамид;
Соединение 6-1		{[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-оксопирролидин-1-ил]циклобутил]амино} карбонитрил;
Соединение 7-1		{[(2r,4s)-6-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино} карбонитрил;

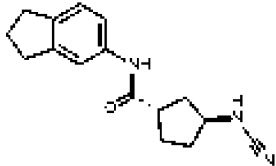
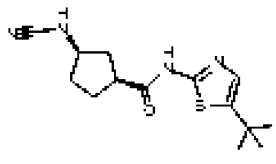
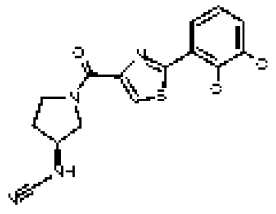
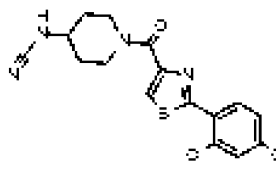
Соединение 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино}карбонитрил;
Соединение 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-хлор-5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-5-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил]амино}карбонитрил;
Соединение 8-1		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)-1-метоксициклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 9-1		(1s,3s)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;
Соединение 9-2		(1r,3r)-N-(5-трет-бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-1-хлор-3-(цианоамино)циклобутан-1-карбоксамид;

Соединение 10-1		цис-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;
Соединение 10-2		транс-4-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;
Соединение 10-3		(1R,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 10-6		(1S,3R)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;

Соединение 10-7		(1R,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 10-8		(1S,2R)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 10-9		(1S,2S)-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 10-10		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид;

Соединение 10-11		(1R,3R)-3-(цианоамино)-N-[5-(оксан-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 11-1		транс-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропане-1-карбоксамид;
Соединение 11-2		цис-2-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропане-1-карбоксамид;
Соединение 2-2		(3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид;

Соединение 12-1		(1R,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 12-2		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(1-фенил-1H-пирозол-3-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 12-3		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 12-4		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;

Соединение 12-5		(1S,3S)-3-(цианоамино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 12-7		(1S,3R)-N-(5-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(цианоамино)циклопентан-1-карбоксамид;
Соединение 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пирролидин-3-ил]амино} карбонитрил; и
Соединение 12-9		({1-[2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-4-карбонил]пиперидин-4-ил}амино)карбонитрил

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения нейродегенеративного заболевания.

29. Композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования убиквитин-специфической пептидазы 30 (USP30) у пациента.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2