

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190398** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.26

(22) Дата подачи заявки
2019.07.29

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ КОЛЬЦЕВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ПРИМЕНЯЕМОЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА FGFR4

(31) PCT/CN2018/097450

(32) 2018.07.27

(33) CN

(86) PCT/CN2019/098076

(87) WO 2020/020377 2020.01.30

(71) Заявитель:

**ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
КО., ЛТД. (CN)**

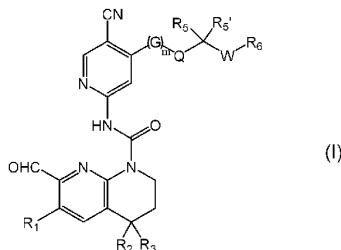
(72) Изобретатель:

**Ян Хунвэй, Чжоу Жуй, Чжоу Лян,
Сунь Синь (CN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль и их применение в получении лекарственного средства для лечения, остановки или предотвращения заболевания или расстройства, опосредованного активностью FGFR4.



A1

202190398

202190398

A1

**КОНДЕНСИРОВАННОЕ КОЛЬЦЕВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ПРИМЕНЯЕМОЕ В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА FGFR4**

Область техники

Настоящее изобретение относится к конденсированному кольцевому производному, применениям для ингибирования FGFR4 и способам лечения заболеваний, применяя указанное соединение.

Background Art

Рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) принадлежит к семейству рецепторных протеинтирозинкиназ. Многие сигнальные пути, включая Ras-MAPK, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, могут активироваться связыванием FGFR и его соответствующих лигандов, и данные пути играют важную роль в росте, пролиферации и выживании клеток.

Изменения в FGFR связаны со многими видами рака у человека, и данные изменения, включая сверхэкспрессию лиганда FGF, FGFR или активированных мутаций FGFR, могут приводить к возникновению, развитию и устойчивости опухоли к традиционным способам лечения рака активацией данного пути. Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей показало, что компоненты пути FGFR являются наиболее распространенными мутациями при раке человека. FGFR4 представляет собой тирозинкиназный рецептор в организме человека, кодируемый геном FGFR4, и является высоко консервативным в эволюции и работает в комбинации со своим специфическим лигандом FGF19. Сигнальный путь FGFR примерно показан следующим образом: активированный FGFR4 вызывает фосфорилирование FRS2 и рекрутирует GRB2, таким образом, в конце концов, активируются сигнальные пути Ras-Raf-ERK1/2MAPK и PI3K-Akt, что заставляет клетки пролиферировать и сопротивляться апоптозу. Все больше и больше исследований показали, что активация FGFR и сверхэкспрессия FGF19 играют важную роль в возникновении и развитии рака печени, и ингибирование FGFR4 может эффективно снижать возникновение рака печени. FGFR4, лиганд FGF19 и корецептор KLB были высоко экспрессированными примерно у 1/3 пациентов с раком печени. Кроме того, изменения сигнальной оси FGFR4-FGF19 также связаны с возникновением колоректального рака, рака груди, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака легких и рака щитовидной железы.

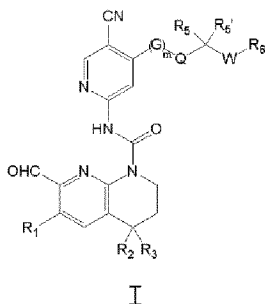
Согласно предварительным исследованиям, ингибиторы рецептора 4 фактора роста фибробластов (FGFR4) имеют большой потенциал для лечения рака печени и имеют лучшую применимость и эффективность, чем аналогичные лекарственные средства. Рак печени, второй после рака легких, является наиболее распространенной злокачественной опухолью и смертельным заболеванием, и в Китае больше всего больных раком печени в мире. Сорафениб, как единственное одобренное лекарственное средство первой линии для лечения пациентов с раком печени поздней стадии, увеличивает среднюю

продолжительность жизни пациентов только на три месяца и имеет сильные побочные эффекты, поскольку является многоцелевым ингибитором тирозинкиназы. Следовательно, разработка более эффективных лекарственных средств от рака печени стала насущной необходимостью в мире, и ингибиторы FGFR4 открывают возможность для прорыва в данной области.

В настоящее время ингибитор FGFR4 является горячим направлением исследований в области терапевтических исследований рака печени во всем мире, и мировые биофармацевтические компании конкурируют за рыночное направление ингибиторов FGFR4. Однако ни одно лекарственное средство, ингибитор FGFR4, в настоящее время не поступил в продажу из-за ограниченности экспериментальных способов, периода исследований и так далее. В Китае самый высокий уровень заболеваемости раком печени и больше всего больных раком в мире, поэтому прорыв в данном направлении ингибиторов FGFR будет иметь большое значение для клинического применения. В настоящее время нет аналогичных лекарственных средств, ингибиторов FGFR, проходящих клинические исследования в Китае, и ингибиторы FGFR по всему миру находятся на ранней стадии клинических исследований. Таким образом, прорыв в данном направлении ингибиторов FGFR значительно повысит международную конкурентоспособность исследований и разработок новых лекарственных средств в Китае.

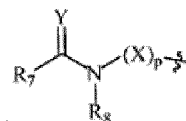
Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к конденсированному кольцевому соединению, которое применяют в качестве ингибитора FGFR4 для лечения заболеваний, опосредованных FGFR4. Во-первых, настоящее изобретение относится к соединению, показанному структурной формулой I или его фармацевтически приемлемой соли:



I

где:



R_1 при каждом появлении независимо представляет собой $\text{R}_7\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}_8)(\text{X})_p$;

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, $-\text{NR}_{X1}-$ или $-\text{CR}_{X1}\text{R}_{X2}-$; и p равен 0, 1, 2 или 3;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; $-\text{C}_{1-6}$ алкила; $-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного 1, 2, или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или $-\text{C}_{1-6}$ алкокси, замещенного 1, 2, или 3 заместителями; причем указанный заместитель при

каждом появлении независимо обязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или -C₁₋₃алкокси;

Y при каждом появлении независимо выбран из O или S;

R₇ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₃₋₈циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, и R₇ при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₁₋₃галогеналкила, -C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

R₈ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C(O)R₁₁, -C₁₋₆алкил-C(O)R₁₁, -C₃₋₆циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, и R₈ при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₁₋₃галогеналкила, -C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈арил, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀; или

R₇ и R₈, вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членный моноциклический гетероциклил, 5-12 членный спироциклический гетероциклил, 5-12 членный конденсированный гетероциклил, или 5-12 членный мостиковый гетероциклил, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₁₋₃галогеналкила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

R₂ и R₃ при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NH₂; -NO₂; -N₃; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₆алкила, замещенного 1, 2 или 3

заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; C₁₋₆алкокси; -C₁₋₆алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкилом или -C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкила; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклилтио; -S(O)_tR₉; C₁₋₆алкил-S(O)_tR₉; -O-R₁₀; -C₁₋₆алкил-O-R₁₀; -C(O)OR₁₀; -C₁₋₆алкил-C(O)OR₁₀; -C(O)R₁₁; -C₁₋₆алкил-C(O)R₁₁; -O-C(O)R₁₁; -C₁₋₆алкил-O-C(O)R₁₁; -NR₁₂R₁₃; -C₁₋₆алкил-NR₁₂R₁₃; -C(O)NR₁₂R₁₃; -C₁₋₆алкил-C(O)NR₁₂R₁₃; -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

G при каждом появлении независимо выбран из -CR_{G1}R_{G2}⁻, -NR_{G1}⁻, -S-, -SO-, -SO₂- или O; m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

Каждый R_{G1} и R_{G2} при каждом появлении независимо выбран из H; D; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₆алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₆алкокси; -C₁₋₆алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси;

Q при каждом появлении независимо выбран из -CR₄R_{4'}-(CR₄R_{4'})_q⁻ or -NR₄-(CR₄R_{4'})_q⁻, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R₄ и R_{4'} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₆алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₆алкокси; -C₁₋₆алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₃₋₈циклоалкила; C₃₋₈циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; C₃₋₈ гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель при каждом появлении независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

R₄ и R_{4'} вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют C₃₋₈ карбоциклическое кольцо, 3-8 членное гетероциклильное кольцо или 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями;

R₅ и R_{5'} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -C₁₋₆алкила; -C₁₋₆алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₆алкокси; -C₁₋₆алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₃₋₈циклоалкила; C₃₋₈циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

R₅ и R_{5'} вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют -C₃₋₈ карбоциклическое кольцо, 3-8 членное гетероциклильное кольцо, 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждый указанный гетероциклил и каждый указанный

гетероарил при каждом появлении независимо обязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями; или

R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членное ароматическое кольцо, $-C_{3-10}$ карбоцикл, 4-10 членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный гетероцикл при каждом появлении независимо обязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями;

W при каждом появлении независимо выбран из $-(CR_{w1}R_{w2})_n-S-$, $-(CR_{w1}R_{w2})_n-SO-$ или $-(CR_{w1}R_{w2})_n-SO_2-$, n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R_{w1} и R_{w2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; $-C_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероцикла; 4 членного гетероцикла; 5 членного гетероцикла; 6 членного гетероцикла или 3-6 членного гетероцикла, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; и причем указанный заместитель при каждом появлении независимо обязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

R_6 при каждом появлении независимо выбран из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; $-C_{1-3}$ алкила; $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; $-C_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкил- $COO-C_{1-3}$ алкила; $-C_{3-6}$ циклоалкила или $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; и причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкокси; или

Q и R_6 , вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4-6 членное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо независимо замещено или не замещено одним или более заместителями, и гетероциклическое кольцо независимо обязательно содержит 1, 2, или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкокси; или

R_4 и R_6 вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-8 членный моноциклический гетероцикл, 5-10 членный спироциклический гетероцикл, 5-10 членный конденсированный гетероцикл, 5-10 членный мостиковый гетероцикл или 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждая указанная кольцевая система независимо обязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NH_2$, -CN, $-COOH$, оксо, =O, $-C_{1-}$

залкила или C₁₋₃ алкокси; или

R₅ и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4-6 членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, -C₁₋₃залкила или C₁₋₃алкокси;

Каждый R₉ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃залкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила, фенила, *m*-метилфенила, amino, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

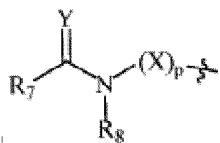
Каждый R₁₀ при каждом появлении независимо выбрано из H, D, -C₁₋₃залкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₁₀ арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃алкилаа, замещенного гидроксилом;

Каждый R₁₁ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃залкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃залкила, замещенного гидроксилом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксилом;

R₁₂ и R₁₃ при каждом появлении независимо выбраны H, D, -C₁₋₃залкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₅₋₁₀ арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила, или C₁₋₃алканоила;

t при каждом появлении независимо выбрано из 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, R₁ при каждом появлении независимо



представляет ;

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, -NR_{X1}- или -CR_{X1}R_{X2}-; и p равен 0, 1 или 2;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -C₁₋₃залкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; C₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси;

Y при каждом появлении независимо выбран из O или S;

R₇ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃залкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₅циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, и гетероциклил независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и R₇ при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃залкила, -C₁₋

залкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклизтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклизтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

R_8 при каждом появлении независимо выбран из H, D, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, R_8 независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, C_{1-3} галогеналкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклизтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклизтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$; или

R_7 и R_8 , вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-7 членный моноциклический гетероциклиз, 5-10 членный спироциклический гетероциклиз, 5-10 членный конденсированный гетероциклиз или 5-10 членный мостиковый гетероциклиз, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, C_{1-3} галогеналкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклизтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклизтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

В R_7 и R_8 , каждый R_9 независимо необязательно выбран из H, D, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила, фенила, *n*-метилфенила, amino, $-NH-C_{1-3}$ алкила, $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или C_{1-3} алкиламида;

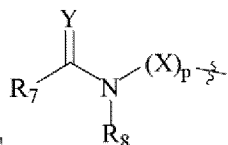
В R_7 и R_8 , каждый R_{10} независимо необязательно выбран из H, D, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{5-10}$ арила, C_{1-3} галогеналкила или C_{1-3} алкила, замещенного гидроксидом;

В R_7 и R_8 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{3-6}$ циклоалкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилем, или C_{1-3} алкокси, замещенного гидроксилем;

В R_7 и R_8 , R_{12} и R_{13} соответственно независимо выбраны из H, D, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкокси C_{1-3} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкил C_{1-3} алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного $-C_{5-10}$ арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила или $-C_{1-3}$ алканоила;

t равен 0,1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, R_1 при каждом появлении независимо



представляет ;

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, $-\text{NR}_{X1}-$ или $-\text{CR}_{X1}\text{R}_{X2}-$; и p равен 0 или 1;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H, D, -F; -Cl; -Br; -I; метила; этила; пропила; изопропила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси или C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

Y при каждом появлении независимо представляет O;

R_7 при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, 3 членного гетероциклила, 4 членного гетероциклила, 5 членного гетероциклила, 6 членного гетероциклила, 7 членного гетероциклила, 8 членного гетероциклила, и каждый указанный гетероциклил независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и R_7 при каждом появлении независимо замещен или не замещен заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, C_{1-3} алкила, замещенного галогеном, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_9$, -метил- $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_9$, -этил- $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_9$, -пропил- $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_9$, -изопропил- $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_9$, $-\text{O}-\text{R}_{10}$, -метил- $\text{O}-\text{R}_{10}$, -этил- $\text{O}-\text{R}_{10}$, -пропил- $\text{O}-\text{R}_{10}$, -изопропил- $\text{O}-\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, -метил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, -этил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, -пропил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, -изопропил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -метил- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -этил- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -пропил- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -изопропил- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -метил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -этил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -пропил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, -изопропил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -метил- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -этил- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -пропил- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -изопропил- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -метил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, -этил-

$C(O)NR_{12}R_{13}$, -пропил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, -изопропил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

R_8 при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C(O)R_{11}$, -метил- $C(O)R_{11}$, -этил- $C(O)R_{11}$, -пропил- $C(O)R_{11}$, -изопропил- $C(O)R_{11}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 3 членного гетероцикла, 4 членного гетероцикла, 5 членного гетероцикла, 6 членного гетероцикла, 7 членного гетероцикла, 8 членного гетероцикла, и указанный гетероцикл независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и R_8 независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероцикла, 3-6 членного гетероциклокси, 3-6 членного гетероциклтио, C_{5-8} арил, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклтио, $-S(O)_tR_9$, -метил- $-S(O)_tR_9$, -этил- $-S(O)_tR_9$, -пропил- $-S(O)_tR_9$, изопропил- $-S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, -метил- $-O-R_{10}$, -этил- $-O-R_{10}$, -пропил- $-O-R_{10}$, -изопропил- $-O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, -метил- $-C(O)OR_{10}$, -этил- $-C(O)OR_{10}$, -пропил- $-C(O)OR_{10}$, -изопропил- $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, -метил- $-C(O)R_{11}$, -этил- $-C(O)R_{11}$, -пропил- $-C(O)R_{11}$, -изопропил- $-C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, -метил- $-O-C(O)R_{11}$, -этил- $-O-C(O)R_{11}$, -пропил- $-O-C(O)R_{11}$, -изопропил- $-O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, -метил- $-NR_{12}R_{13}$, -этил- $-NR_{12}R_{13}$, -пропил- $-NR_{12}R_{13}$, -изопропил- $-NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -метил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -этил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -пропил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -изопропил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$; или

R_7 и R_8 , вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членный моноциклический гетероцикл, 6 членный моноциклический гетероцикл, 7 членный моноциклический гетероцикл, 5 членный спироциклический гетероцикл, 6 членный спироциклический гетероцикл, 7 членный спироциклический гетероцикл, 8 членный спироциклический гетероцикл, 9 членный спироциклический гетероцикл, 10 членный спироциклический гетероцикл, 5 членный конденсированный гетероцикл, 6 членный конденсированный гетероцикл, 7 членный конденсированный гетероцикл, 8 членный конденсированный гетероцикл, 9 членный конденсированный гетероцикл, 10 членный конденсированный гетероцикл, 5 членный мостиковый гетероцикл, 6 членный мостиковый гетероцикл, 7 членный мостиковый гетероцикл, 8 членный мостиковый гетероцикл, 9 членный мостиковый гетероцикл или 10 членный мостиковый гетероцикл, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного

гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C_{5-8} арил, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, $-S(O)_tR_9$, -метил- $-S(O)_tR_9$, -этил- $-S(O)_tR_9$, -пропил- $-S(O)_tR_9$, -изопропил- $-S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, -метил- $-O-R_{10}$, -этил- $-O-R_{10}$, -пропил- $-O-R_{10}$, -изопропил- $-O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, -метил- $-C(O)OR_{10}$, -этил- $-C(O)OR_{10}$, -пропил- $-C(O)OR_{10}$, -изопропил- $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, -метил- $-C(O)R_{11}$, -этил- $-C(O)R_{11}$, -пропил- $-C(O)R_{11}$, -изопропил- $-C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, -метил- $-O-C(O)R_{11}$, -этил- $-O-C(O)R_{11}$, -пропил- $-O-C(O)R_{11}$, -изопропил- $-O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, -метил- $-NR_{12}R_{13}$, -этил- $-NR_{12}R_{13}$, -пропил- $-NR_{12}R_{13}$, -изопропил- $-NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -метил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -этил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -пропил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, -изопропил- $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

В R_7 и R_8 , каждый R_9 независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила, фенила, *n*-метилфенила, amino, $-NH-C_{1-3}$ алкила, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ или C_{1-3} алкиламида;

В R_7 и R_8 , каждый R_{10} независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{5-10}$ арила, C_{1-3} галогеналкила или C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилом;

В R_7 и R_8 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, C_{3-6} членного циклоалкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилом, или C_{1-3} алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_7 и R_8 , R_{12} и R_{13} соответственно независимо выбраны из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкокси C_{1-3} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкил C_{1-3} алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного C_{5-10} арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила или $-C_{1-3}$ алкиламида;

t равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, R_1 при каждом появлении независимо

представляет

$$\begin{array}{c} Y \\ \parallel \\ R_7 - C - N(X)_p - \frac{s}{r} \\ | \\ R_8 \end{array} ;$$

X при каждом появлении независимо выбран из $-CH_2-$, $-CHD-$, $-CD_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CHF-$, $-CHBr-$ или $-CH(OH)-$; и p равен 0 или 1;

Y при каждом появлении независимо представляет O;

R_7 при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, диоксолана, азациклобутила, пиперидила, пиперазинила, оксопиперазинила, оксипиперидила, тетрагидрофуранила, тетрагидроимидазолила,

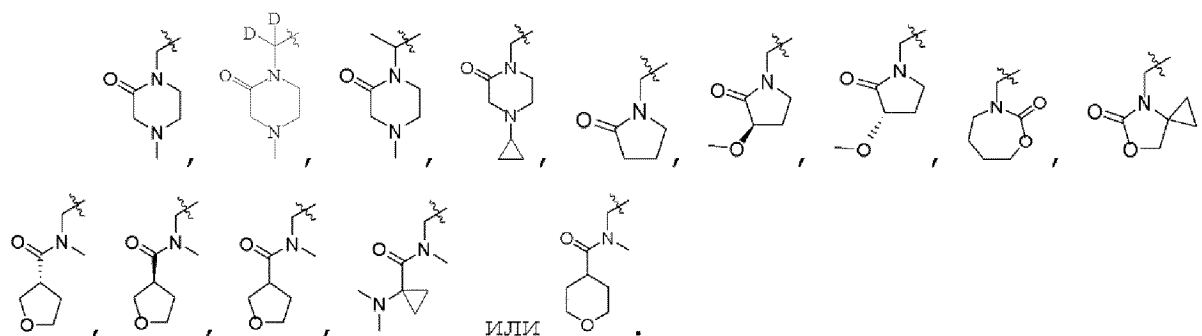
тетрагидротиазолила, тетрагидрооксазолила, тетрагидропиридила, морфолинила, тиоморфолинила или оксадиазола, R_7 при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)H, -S(O)CH₃, -метил-S(O)H, -метил-S(O)CH₃, -этил-S(O)H, -этил-S(O)CH₃, -пропил-S(O)H, -пропил-S(O)CH₃, -изопропил-S(O)H, -изопропил-S(O)CH₃, -метил-OH, -метил-OCH₃, -этил-OH, -этил-OCH₃, -пропил-OH, -пропил-OCH₃, -изопропил-OH, -изопропил-OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -метил-C(O)OH, -метил-C(O)OCH₃, -этил-C(O)OH, -этил-C(O)OCH₃, -пропил-C(O)OH, -пропил-C(O)OCH₃, -изопропил-C(O)OH, -изопропил-C(O)OCH₃, -C(O)H, -C(O)CH₃, -метил-C(O)H, -метил-C(O)CH₃, -этил-C(O)H, -этил-C(O)CH₃, -пропил-C(O)H, -пропил-C(O)CH₃, -изопропил-C(O)H, -изопропил-C(O)CH₃, -O-C(O)H, -O-C(O)CH₃, -метил-O-C(O)H, -метил-O-C(O)CH₃, -этил-O-C(O)H, -этил-O-C(O)CH₃, -пропил-O-C(O)H, -пропил-O-C(O)CH₃, -изопропил-O-C(O)H, -изопропил-O-C(O)CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -метил-NH₂, -метил-N(CH₃)₂, -этил-NH₂, -этил-N(CH₃)₂, -пропил-NH₂, -пропил-N(CH₃)₂, -изопропил-NH₂, -изопропил-N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -метил-C(O)NH₂, -метил-C(O)N(CH₃)₂, -этил-C(O)NH₂, -этил-C(O)N(CH₃)₂, -пропил-C(O)NH₂, -пропил-C(O)N(CH₃)₂, -изопропил-C(O)NH₂, -изопропил-C(O)N(CH₃)₂, -NH-C(O)H или -NH-C(O)OH;

R_8 при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C(O)H, -метил-C(O)H, -этил-C(O)H, -пропил-C(O)H, -изопропил-C(O)H, -C(O)-метил, -метил-C(O)-метил, -этил-C(O)-метила, -пропокси-C(O)-метила, -изопропокси-C(O)-метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 3 членного гетероциклила, 4 членного гетероциклила, 5 членного гетероциклила, 6 членного гетероциклила, 7 членного гетероциклила, 8 членного гетероциклила, и указанный гетероциклил независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и R_8 независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)H, -S(O)CH₃, -метил-S(O)H, -метил-S(O)CH₃, -этил-S(O)H, -этил-S(O)CH₃, -пропил-S(O)H, -пропил-S(O)CH₃, -изопропил-S(O)H, -изопропил-S(O)CH₃, -метил-OH, -метил-OCH₃, -этил-OH, -этил-OCH₃, -пропил-OH, -пропил-OCH₃, -изопропил-OH, -изопропил-OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -метил-C(O)OH, -метил-C(O)OCH₃, -этил-C(O)OH, -этил-C(O)OCH₃, -пропил-C(O)OH, -пропил-C(O)OCH₃, -изопропил-C(O)OH, -изопропил-C(O)OCH₃, -C(O)H, -C(O)CH₃, -метил-C(O)H,

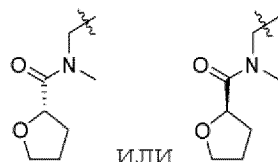
-метил- $C(O)CH_3$, -этил- $C(O)H$, -этил- $C(O)CH_3$, -пропил- $C(O)H$, -пропил- $C(O)CH_3$, -изопропил- $C(O)H$, -изопропил- $C(O)CH_3$, - $O-C(O)H$, - $O-C(O)CH_3$, -метил- $O-C(O)H$, -метил- $O-C(O)CH_3$, -этил- $O-C(O)H$, -этил- $O-C(O)CH_3$, -пропил- $O-C(O)H$, -пропил- $O-C(O)CH_3$, -изопропил- $O-C(O)H$, -изопропил- $O-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, -метил- NH_2 , -метил- $N(CH_3)_2$, -этил- NH_2 , -этил- $N(CH_3)_2$, -пропил- NH_2 , -пропил- $N(CH_3)_2$, -изопропил- NH_2 , -изопропил- $N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -метил- $C(O)NH_2$, -метил- $C(O)N(CH_3)_2$, -этил- $C(O)NH_2$, -этил- $C(O)N(CH_3)_2$, -пропил- $C(O)NH_2$, -пропил- $C(O)N(CH_3)_2$, -изопропил- $C(O)NH_2$, -изопропил- $C(O)N(CH_3)_2$, $-NH-C(O)H$ или $-NH-C(O)OH$;

R_7 и R_8 , вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют диоксалан, азетидин, пиперидин, пиперазин, оксопиперазин, оксопиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидроимидазол, тетрагидротиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидропиран, тетрагидропиррол, азапентиловое кольцо, морфолинил, тиоморфолинил, 7-членный оксазацикло или 7-членного оксазацикლოსпиро, каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D , $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; оксо; $=O$; $-SH$; $-CN$; $-NO_2$; $-N_3$; метила; этила; пропила; изопропила; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; C_{2-4} алкенила; C_2 -алкинила; C_{1-3} алкила, замещенного галогеном; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; пиперазинила; пиперазинила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F , Cl , Br , I , $-OH$, $-CH_3$, или 3-6 членного гетероциклилокси; 3-6 членного гетероциклилтио; C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси; C_{5-8} арилтио; 5-8 членного гетероарильного кольца; 5-8 членного гетероарилокси; 5-8 членного гетероциклилтио; $-S(O)H$; $-S(O)CH_3$; -метил- $S(O)H$; -метил- $S(O)CH_3$; -этил- $S(O)H$; -этил- $S(O)CH_3$; -пропил- $S(O)H$; -пропил- $S(O)CH_3$; -изопропил- $S(O)H$; -изопропил- $S(O)CH_3$; -метил- OH ; -метил- OCH_3 ; -этил- OH ; -этил- OCH_3 ; -пропил- OH ; -пропил- OCH_3 ; -изопропил- OH ; -изопропил- OCH_3 ; $-C(O)OH$; $-C(O)OCH_3$; -метил- $C(O)OH$; -метил- $C(O)OCH_3$; -этил- $C(O)OH$; -этил- $C(O)OCH_3$; -пропил- $C(O)OH$; -пропил- $C(O)OCH_3$; -изопропил- $C(O)OH$; -изопропил- $C(O)OCH_3$; $-C(O)H$; $-C(O)CH_3$; -метил- $C(O)H$; -метил- $C(O)CH_3$; -этил- $C(O)H$; -этил- $C(O)CH_3$; -пропил- $C(O)H$; -пропил- $C(O)CH_3$; -изопропил- $C(O)H$; -изопропил- $C(O)CH_3$; $-O-C(O)H$; $-O-C(O)CH_3$; -метил- $O-C(O)H$; -метил- $O-C(O)CH_3$; -этил- $O-C(O)H$; -этил- $O-C(O)CH_3$; -пропил- $O-C(O)H$; -пропил- $O-C(O)CH_3$; -изопропил- $O-C(O)H$; -изопропил- $O-C(O)CH_3$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; -метил- NH_2 ; -метил- $N(CH_3)_2$; -этил- NH_2 ; -этил- $N(CH_3)_2$; -пропил- NH_2 ; -пропил- $N(CH_3)_2$; -изопропил- NH_2 ; -изопропил- $N(CH_3)_2$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)N(CH_3)_2$; -метил- $C(O)NH_2$; -метил- $C(O)N(CH_3)_2$; -этил- $C(O)NH_2$; -этил- $C(O)N(CH_3)_2$; -пропил- $C(O)NH_2$; -пропил- $C(O)N(CH_3)_2$; -изопропил- $C(O)NH_2$; -изопропил- $C(O)N(CH_3)_2$; $-NH-C(O)H$ или $-NH-C(O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбран из:



В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбран из:



В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NH₂; -NO₂; -N₃; -C₁₋₃алкила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; -C₁₋₃алкокси; C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила; замещенного или незамещенного C₃₋₆гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; -S(O)_tR₉; -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉; -O-R₁₀; -C₁₋₃алкил-O-R₁₀; -C(O)OR₁₀; -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀; -C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁; -O-C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁; -NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃; -C(O)NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃; -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R_2 и R_3 , каждый R_9 независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, amino, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

В R_2 и R_3 , каждый R_{10} независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₈ арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃ алкила, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{12} и R_{13} соответственно независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкил, замещенного или незамещенного C₅₋₈ арилом, замещенного или незамещенного 5-8 членного гетероарила или C₁₋₃алканоила;

t равен 0,1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NO₂; -N₃; метила; этила; пропила; изопрпила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила; замещенного или незамещенного C₃₋₆гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; -S(O)_tR₉; -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉; -O-R₁₀; -C₁₋₃алкил-O-R₁₀; -C(O)OR₁₀; -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀; -C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁; -O-C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁; -NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃; -C(O)NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃; -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R_2 и R_3 , каждый R₉ независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопрпила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, амино, -NH-C₁₋₃ алкила, -N (C₁₋₃ алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

В R_2 и R_3 , каждый R₁₀ независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопрпила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, -C₅₋₈арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R₁₁ независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопрпила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R₁₂ и R₁₃ соответственно независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопрпила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного C₅₋₈ арила, замещенного или незамещенного 5-8 членного гетероарила или C₁₋₃алканоида;

t равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NO₂; -N₃; метила; этила; пропила; изопрпила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; метокси, этокси, пропокси, изопропокси; C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; -

S(O)H; -S(O)CH₃; -метил-S(O)H; -метил-S(O)CH₃; -этил-S(O)H; -этил-S(O)CH₃; -пропил-S(O)H; -пропил-S(O)CH₃; -изопропил-S(O)H; -изопропил-S(O)CH₃; -метил-OH; -метил-OCH₃; -этил-OH; -этил-OCH₃; -пропил-OH; -пропил-OCH₃; -изопропил-OH; -изопропил-OCH₃; -C(O)OH; -C(O)OCH₃; -метил-C(O)OH; -метил-C(O)OCH₃; -этил-C(O)OH; -этил-C(O)OCH₃; -пропил-C(O)OH; -пропил-C(O)OCH₃; -изопропил-C(O)OH; -изопропил-C(O)OCH₃; -C(O)H; -C(O)CH₃; -метил-C(O)H; -метил-C(O)CH₃; -этил-C(O)H; -этил-C(O)CH₃; -пропил-C(O)H; -пропил-C(O)CH₃; -изопропил-C(O)H; -изопропил-C(O)CH₃; -O-C(O)H; -O-C(O)CH₃; -метил-O-C(O)H; -метил-O-C(O)CH₃; -этил-O-C(O)H; -этил-O-C(O)CH₃; -пропил-O-C(O)H; -пропил-O-C(O)CH₃; -изопропил-O-C(O)H; -изопропил-O-C(O)CH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -метил-NH₂; -метил-N(CH₃)₂; -этил-NH₂; -этил-N(CH₃)₂; -пропил-NH₂; -пропил-N(CH₃)₂; -изопропил-NH₂; -изопропил-N(CH₃)₂; -C(O)NH₂; -C(O)N(CH₃)₂; -метил-C(O)NH₂; -метил-C(O)N(CH₃)₂; -этил-C(O)NH₂; -этил-C(O)N(CH₃)₂; -пропил-C(O)NH₂; -пропил-C(O)N(CH₃)₂; -изопропил-C(O)NH₂; -изопропил-C(O)N(CH₃)₂; -NH-C(O)H или -NH-C(O)OH.

В некоторых вариантах осуществления, R₂ и R₃ соответственно независимо выбраны из H, D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления, R₂ и R₃ соответственно независимо выбраны из H, D, -F или метила.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из -CR_{G1}R_{G2}-, -NR_{G1}-, -S-, -SO-, -SO₂- или O; m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃алкокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из -CR_{G1}R_{G2}-, -NR_{G1}-, -S-, -SO-, -SO₂- или O; m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбран из H; D; -C₁₋₃алкила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃алкокси; или -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из -CR_{G1}R_{G2}-, -NR_{G1}-, -S-, -SO-, -SO₂- или O; m равен 0, 1, 2, или 3;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбрано из H; D; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси, этокси, пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHD}-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ или O; m равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHD}-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ или O; m равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$ или O; m равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$ или O; m равен 1.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$; m равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления, G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$; m равен 1.

В некоторых вариантах осуществления, m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления, Q при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-6}$ алкил; C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-6}$ алкокси; C_{1-6} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, $-\text{C}_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-\text{C}_{3-8}$ карбоциклическое кольцо, $-\text{C}_{3-8}$ членное гетероциклическое кольцо или $-\text{C}_{5-10}$ членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-6}$ алкил; C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-6}$ алкокси; C_{1-6} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, $-\text{C}_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-\text{C}_{3-8}$ карбоциклическое кольцо, $-\text{C}_{3-8}$ членное гетероциклическое кольцо или $-\text{C}_{5-10}$ членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$ или $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-3}$ алкил; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1,

2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$ или $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$

карбоциклическое кольцо, -3-6 членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-\text{C}_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, -3-6 членное гетероциклическое кольцо или -5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-\text{C}_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, -3-6 членное гетероциклическое кольцо или -5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$ или $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; или $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; или 3-6 членного гетероциклила,

замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₄ и R₄' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклическое кольцо; 4 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероциклическое кольцо; 6 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанное каждое карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклическое кольцо и гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой -CR₄R₄'-(CR₄R₄')_q-;

Оба R₄ и R₄' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C₃₋₆ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₄ и R₄' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклическое кольцо; 4 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероциклическое кольцо; 6 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждое указанное карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклическое кольцо, каждое гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой -NR₄-(CR₄R₄')_q-;

Оба R₄ и R₄' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C₃₋₆ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила,

замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₄ и R₄' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклическое кольцо; 4 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероциклическое кольцо; 6 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и гетероарильное кольцо независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанное каждое карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклическое кольцо, и каждое гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, Оба R₅ и R₅' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -C₁₋₃ алкила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃ алкокси; -C₁₋₃ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₃₋₆ циклоалкила; -C₃₋₆ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероцикла; 3-6 членного гетероцикла, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси; или

R₅ и R₅' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют -C₃₋₆ карбоциклическое кольцо, 3-6 членное гетероциклическое кольцо, 5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями; или

R₄ и R₅ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членное ароматическое кольцо, -C₃₋₈ карбоциклическое кольцо, 4-8 членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный гетероцикл независимо обязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо обязательно замещена или не замещена одним или более заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, оба R₅ и R₅' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆ циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероцикла; 4 членного гетероцикла; 5 членного гетероцикла; 6 членного гетероцикла; 3-6 членного гетероцикла, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; каждый указанный

гетероциклил независимо обязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из N, O или S; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₅ и R₅' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 3 членное гетероциклильное кольцо, 4 членное гетероциклильное кольцо, 5 членное гетероциклильное кольцо, 6 членное гетероциклильное кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо или 8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклильное кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанная каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями; или

R₄ и R₅ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членное ароматическое кольцо, 6 членное ароматическое кольцо, 7 членное ароматическое кольцо, 8 членное ароматическое кольцо, 9 членное ароматическое кольцо, 10 членное ароматическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 7 членное карбоциклическое кольцо, 8 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное гетероциклильное кольцо, 5 членное гетероциклильное кольцо, 6 членное гетероциклильное кольцо, 7 членное гетероциклильное кольцо, 8 членное гетероциклильное кольцо, каждый гетероциклил независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанная каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, оба R₅ и R₅' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероциклила; 4 членного гетероциклила; 5 членного гетероциклила; 6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; каждый указанный гетероциклил независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₅ и R₅' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 3 членное гетероциклильное кольцо, 4 членное гетероциклильное кольцо, 5 членное

гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанная каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -NH₂, -CN, -COOH, -NO₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

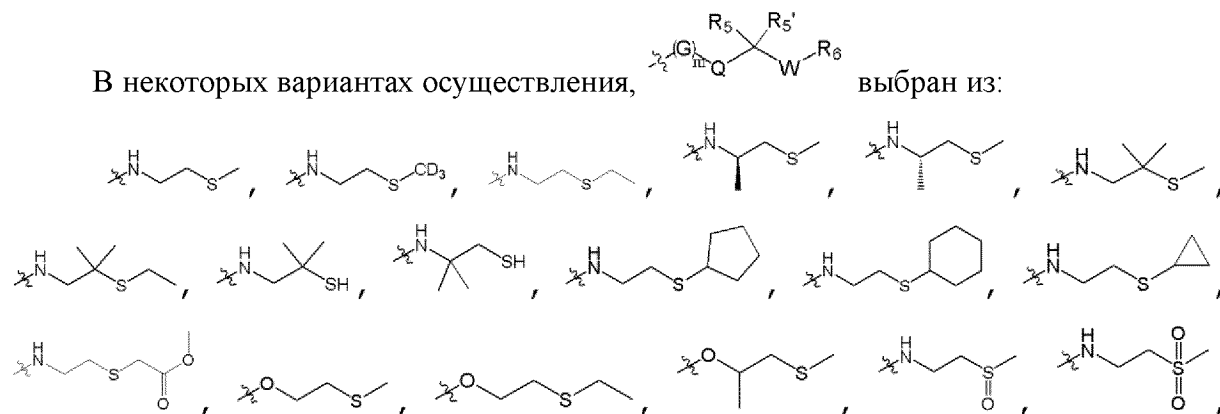
R₄ и R₅ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют бензол, нафталин, 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, пиперидиновое, пиперазиновое, оксипиперазиновое, оксипиперидиновое, тетрагидрофурановое, тетрагидроимидазольное, тетрагидротиазольное, тетрагидрооксазольное, тетрагидропирановое, тетрагидропиррольное или азапентильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, NH₂, -CN, -COOH, -NO₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

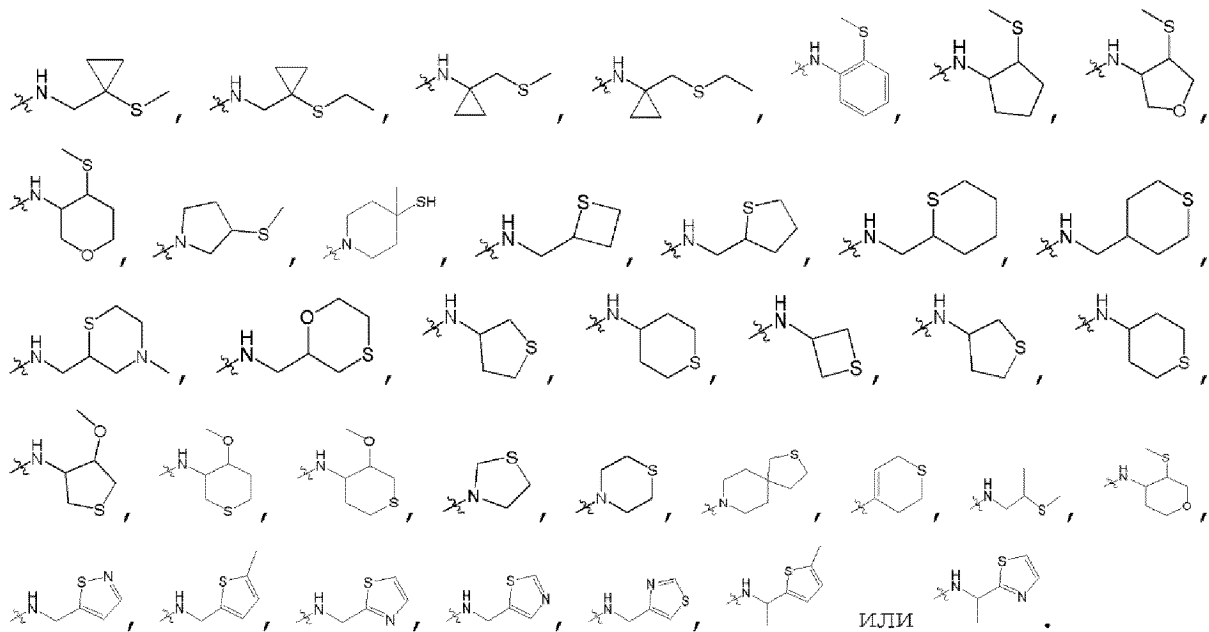
В некоторых вариантах осуществления, R₆ при каждом появлении независимо выбрано из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁-залкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -метил-COO-метила; -этил-COO-этила; -пропил-COO-пропила; -изопропил-COO-изопропила; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆ карбоциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

Q и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо или 7 членное гетероциклическое кольцо, указанное гетероциклическое кольцо независимо замещено или не замещено одним или более заместителями, указанное гетероциклическое кольцо независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, указанный каждый заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁-залкила или C₁-залкокси; или R₄ и R₆ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членный моноциклический гетероциклический, 6 членный моноциклический гетероциклический, 7 членный моноциклический гетероциклический, 8 членный моноциклический гетероциклический, 5 членный спироциклический гетероциклический, 6 членный спироциклический гетероциклический, 7 членный спироциклический гетероциклический, 8 членный спироциклический гетероциклический, 9 членный спироциклический гетероциклический, 10 членный спироциклический гетероциклический, 5 членный конденсированный гетероциклический, 6 членный

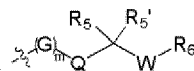
конденсированный гетероцикл, 7 членный конденсированный гетероцикл, 8 членный конденсированный гетероцикл, 9 членный конденсированный гетероцикл, 10 членный конденсированный гетероцикл, 5 членный мостиковый гетероцикл, 6 членный мостиковый гетероцикл, 7 членный мостиковый гетероцикл, 8 членный мостиковый гетероцикл, 9 членный мостиковый гетероцикл, 10 членный мостиковый гетероцикл, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо, 9 членное гетероарильное кольцо или 10 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, которые выбраны из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, -C₁-залкила или -C₁-залкокси; или

R₅ и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

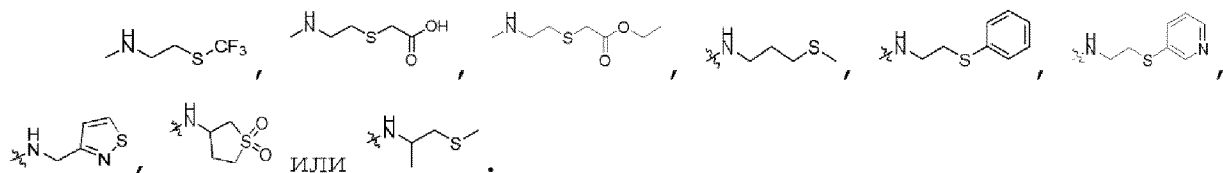




В некоторых вариантах осуществления,



выбран из:



В некоторых вариантах осуществления, соединение выбрано из:

1.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
2.	N-(5-циано-4-(2-(метилтио)этокси)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
3.	N-(5-циано-4-тиоморфолинопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
4.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
5.	N-(5-циано-4-((тетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
6.	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
7.	N-(5-Циано-4-(((R)-1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-

	((R)-3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
8.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
9.	N-(5-циано-4-((2-метил-2-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
10.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)фенил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
11.	(S)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
12.	N-(5-циано-4-((2-(циклогексилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
13.	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
14.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((5-оксо-6-окса-4-азаспиро[2,4]гептан-4-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
15.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((4-циклопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
16.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксо-1,3-оксазепан-3-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
17.	N-(5-циано-4-((2-(этилтио)-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
18.	N-(5-Циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
19.	N-(5-Циано-4-((2-((метил-d3)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-

	метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
20.	N-(5-циано-4-((тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
21.	N-(5-Циано-4-(тиазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
22.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)-пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
23.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
24.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((1-(диметиламино)-N-метилциклопропане-1-карбоксамидо)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
25.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-4,4-d2-1(2Н)-карбоксамида;
26.	N-(5-циано-4-((2-(циклопропилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
27.	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфинил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
28.	N-(5-циано-4-((2-(циклопентилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
29.	Метил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетата;
30.	N-(5-Циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-4,4-диметил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
31.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил-d2)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;

32.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
33.	N-(5-циано-4-(((тетрагидротиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
34.	N-(5-циано-4-((тиетан-2-илметил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
35.	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2H-тиопиран-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
36.	N-(5-циано-4-(1-тия-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
37.	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
38.	N-(5-циано-4-(((4-метилтиоморфолин-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
39.	N-(4-(((1,4-оксатиан-2-ил)метил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
40.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)циклопентил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
41.	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
42.	N-(5-циано-4-(3-(метилтио)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
43.	N-(5-циано-4-(((1-(метилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;

44.	N-(5-циано-4-((1-((метилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
45.	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
46.	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
47.	N-(5-циано-4-(тиетан-3-ил-амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
48.	N-(5-циано-4-(((1-(этилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
49.	N-(5-циано-4-((1-((этилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
50.	N-(5-Циано-4-((4-метокситетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
51.	N-(5-Циано-4-((4-метокситетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
52.	N-(5-Циано-4-((3-метокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
53.	N-(5-циано-4-(2-(этилтио)этоксипиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
54.	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)оху)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
55.	N-(5-Циано-4-((тиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
56.	N-(5-Циано-4-((тиазол-2-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-

	оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
57.	N-(5-Циано-4-((изотиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
58.	N-(5-Циано-4-(((5-метилтиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
59.	N-(5-Циано-4-((тиазол-4-илметил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
60.	N-(5-циано-4-((1-(тиазол-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
61.	N-(5-циано-4-((1-(5-метилтиофен-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
62.	N-(5-циано-4-((2-(этилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
63.	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
64.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
65.	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
66.	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
67.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;
68.	N-(5-циано-4-((1-меркапто-2-метилпропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамида;

69.	N-(5-циано-4-(4-меркапто-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
70.	N-(5-циано-4-((2-меркапто-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида; or
71.	N-(5-циано-4-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-каброксамида.

В некоторых вариантах осуществления, соединение выбрано из:

72.	N-(5-циано-4-((2-((трифторметил)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
73.	2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)уксусной кислоты;
74.	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
75.	N-(5-циано-4-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
76.	N-(5-циано-4-((2-(фенилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
77.	N-(5-циано-4-((2-(пиридин-3-ил-тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
78.	N-(5-циано-4-((изотиазол-3-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
79.	N-(5-циано-4-(((2R)-1-(метилсульфинил)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;

80.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксо-1,3-оксазепан-3-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
81.	Этил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетата;
82.	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида; или
83.	N-(5-циано-4-(((2R)-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение формулы I настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтическая композиция в получении лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, указанное лекарственное средство применяют для лечения, профилактики или предупредительных мероприятий заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания или состояния, опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания, опосредованные активностью FGFR4, выбраны из одного или более из следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения или предупредительных мероприятий заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания или состояния,

опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания, опосредованные активностью FGFR4, выбраны из одного или более следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в лечении, предотвращении или предупредительных мероприятиях заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания или состояния, опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

В некоторых вариантах осуществления, заболевания, опосредованные активностью FGFR4, выбраны из одного или более следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.

В настоящем изобретении, если не указано иначе, термин “галоген” относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительная галогеновая группа относится к фтору, хлору и бром. Термин “C₁₋₆алкил, замещенный галогеном”, “C₂₋₆алкенил, замещенный галогеном”, “C₂₋₆алкинил, замещенный галогеном” и “C₁₋₆алкокси, замещенный галогеном” относятся к одному или более (конкретно 1, 2 или 3) их атомам водорода, замещенным атомами галогена, конкретно атомами фтора или хлора. В некоторых вариантах осуществления, C₁₋₆алкил, замещенный фтором, C₂₋₆алкенил, замещенный фтором, C₂₋₆алкинил, замещенный фтором и C₁₋₆алкокси, замещенный фтором, являются предпочтительными, конкретно C₁₋₆алкил, замещенный фтором, например, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃; C₁₋₆алкил, замещенный фтором, например, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂ или -OCH₂CF₃; конкретно -CF₃, -OCF₃ и -OCHF₂.

В настоящем изобретении, если не указано иначе, термин “алкил” включает насыщенные моновалентные углеводородные радикалы, содержащие нормальные, разветвленные или циклические фрагменты. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил) бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил и 2-метилпентил и циклогексил. Аналогично, C₁₋₈ алкил в настоящем изобретении определяют как группа с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода, расположенными в нормальной или разветвленной цепочке.

Термин “алкилен” обозначает дифункциональную группу, полученную удалением атома водорода из алкила, который определяют выше. Например, метилен (т.е., -CH₂-), этилен (т.е., -CH₂-CH₂- или -CH(CH₃)-) и пропилен (т.е., -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)- или -CH₂-CH(CH₃)-).

В настоящем изобретении, если не указано иначе, термин “алкокси” относится к

алкокси группе с нормальной или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, “C₁₋₆алкокси” относится к алкокси группе с нормальной или разветвленной цепью, содержащей, по меньшей мере, одну, самое большое шесть атомов углерода, включая, но не ограничиваясь, метокси, этокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси, 2-метилпроп-1-окси, 2-метилпроп-2-окси, пентилокси, гексилокси, циклопентилокси или метилциклопропокси и так далее.

Если не указано иначе, термин “алкенил” относится к алкилу, как определено выше, состоящему из, по меньшей мере, двух углеродов и, по меньшей мере, одной углерод-углеродной двойной связи, “C₂₋₈алкенил” относится к нормальному или разветвленному алкенилу, содержащему 2-8 углерода. Например, этил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и т.д.

Если не указано иначе, термин “алкинил” относится к алкилу, как определено выше, состоящему из, по меньшей мере, двух углеродов и, по меньшей мере, одной углерод-углеродной тройной связи, “C₂₋₈алкинил” относится к нормальному или разветвленному алкенилу, содержащему 2-8 углеродов. Например, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и т.д.

Если не указано иначе, термин “арил”, как применяют в настоящем изобретении сам по себе или как часть другого заместителя, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводороду. Фенил и нафтил представляют собой предпочтительный арил. Самым предпочтительным арилом является фенил.

Если не указано иначе, термин “гетероциклил”, как применяют в настоящем изобретении сам по себе или как часть другого заместителя относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому семейству, содержащему один или более гетероатомов, частично ненасыщенной или полностью насыщенной кольцевой системе. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и S, включая N-оксиды, оксиды серы и диоксиды. Предпочтительно, кольцо является трех-восьмичленным и либо полностью насыщенным, либо имеет одну или несколько степеней ненасыщенности. В настоящее определение включены несколько степеней замещения, предпочтительно 1, 2 или 3.

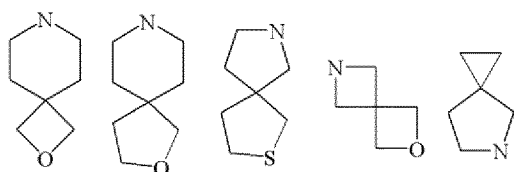
Примеры данного гетероциклила включают, но не ограничиваются, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксипиперазинил, оксипиперидинил, азациклогептил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолиносulфоксид, оксадиазол, нитроксанил, пиридазинил, индолил, пиримидинил, пиразинил, изотиазолил, диазанонафтил или индолазинил.

“Гетероциклил” включает, но не ограничивается, моноциклический гетероциклил и/или полициклический гетероциклил.

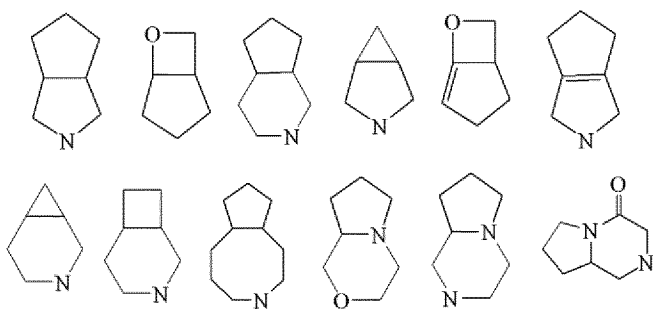
Моноциклический гетероциклил включает, но не ограничивается, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинио или гомопиперазинил и т.д., предпочтительно пирролидинил, тетрагидрофуранио или

пиранил.

Полициклический гетероцикл включает, но не ограничивается, спироциклический, конденсированный и мостиковый гетероцикл. “Спироциклический гетероцикл” относится к полициклическому гетероциклу, имеющему один общий атом (сокращенно спироатом) между отдельными кольцами, где один или более кольцевых атомов выбраны из гетероатомов азота, кислорода, S(O)*n* (где R представляет собой целое 0, 1, 2), и оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод. Они могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π-электронной системы. Спироциклоалкил классифицируется как моноспирогетероцикл, диспирогетероцикл или полиспирогетероцикл в зависимости от количества спироатомов, общих между кольцами. Спироциклоалкил включает, но не ограничивается:

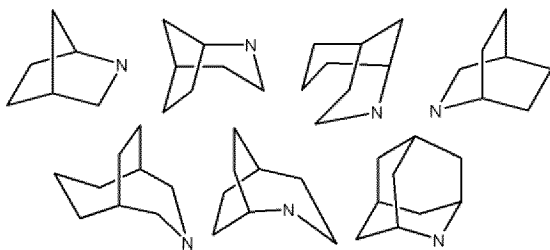


"Конденсированный гетероцикл" относится к полициклическому гетероциклу, в котором каждое кольцо в системе разделяет соседнюю пару атомов с другими кольцами в системе. Одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы, где один или более кольцевых атомов выбраны из гетероатомов азота, кислорода и S(O) $_r$ (где R представляет собой целое 0, 1, 2), и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. По количеству составляющих колец его можно классифицировать как бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклоалкил. Конденсированный гетероцикл включает, но не ограничивается:



"Мостиковая гетероциклическая группа" относится к полициклической гетероциклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, которые не соединены напрямую. Они могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Один или несколько кольцевых атомов выбраны из азота, кислорода и S(O)_R (где R представляет собой целое 0, 1, 2) гетероатомов, и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. По количеству составляющих колец его можно разделить на бициклические,

трициклические, тетрациклические или полициклические мостиковые циклоалкилы. Мостиковый циклоалкил включает, но не ограничивается:



Если не указано иначе, термин “гетероарил”, применяемый в настоящем изобретении сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ароматической кольцевой системе, содержащей углерод и, по меньшей мере, один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим или полициклическим, замещенным или незамещенным. Моноциклический гетероарил может содержать один-четыре гетероатома в кольце, тогда как полициклический гетероарил может содержать один-десять гетероатомов. Полициклическое гетероарильное кольцо может содержать конденсированное спирокольцо или мостиковое кольцо, например, циклический гетероарил представляет собой полициклический гетероарил. Бициклическое гетероарильное кольцо может содержать 8-12 атомов. Моноциклические гетероарильные кольца могут содержать 5-8 атомов (количество углеродов и гетероатомов). Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриадолил аденин, хинолинил или изохинолинил.

Если не указано иначе, термин “циклоалкил”, применяемый в настоящем изобретении сам по себе или как часть другого заместителя, относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому неароматическому семейству насыщенного или частично ненасыщенного углеводорода, и необязательно включает алкиленовый линкер, через который может быть присоединен циклоалкил. Примеры “циклоалкильных” групп включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и так далее.

Термин “оксо” относится к группе , которая образована кислородом вместе с присоединенным атомом углерода.

Всякий раз, когда термин “алкил” или “арил” или любой его префиксный корень появляется в названии заместителя (например, аралкил или диалкиламино), если не указано иное, либо само по себе, либо как часть другого заместителя следует толковать как включение ограничений для “алкила” и “арила”, упомянутых выше. Указанное количество атомов углерода (например, C₁₋₆) должно независимо относиться к количеству

атомов углерода в алкильном фрагменте или количеству атомов углерода в алкильном фрагменте более крупного заместителя с алкильной группой в качестве префикса.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, когда конкретно обозначены как R- или S-изомеры химическими названиями, следует понимать как основную конфигурацию как R-изомер или S-изомер, соответственно. Например, в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, данные R- или S-обозначенные изомеры могут быть по существу свободными (как определено хиральной ВЭЖХ, менее чем 5%, менее чем 1% или необнаруживаемыми) другого изомера хирального центра. R- или S-изомер можно получить способами, приведенными в качестве примера в данной заявке, например, применяя хиральное вспомогательное вещество, такое как R- или S-трет-бутилсульфинамид, в процессе синтеза. Другие способы получения R- или S-изомеров доминирующей конфигурации в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются, ВЭЖХ очистку смесей стереоизомеров (таких как рацемические смеси). Общие способы разделения стереоизомеров (например, энантиомеров и/или диастереомеров), применяя ВЭЖХ, являются известными в данной области техники.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, может существовать в меченой изотопом или обогащенной форме, которая содержит один или более атомов с атомной массой или массовым числом, отличным от наиболее распространенной атомной массы или массового числа в природе. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными изотопами. Изотопы атомов, таких как водород, углерод, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают, но не ограничиваются, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I . Соединения, содержащие другие изотопы данных и/или других атомов, включены в объем настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода любого соединения, описанного в настоящем изобретении, можно заменять дейтерием для получения соответствующего меченого или обогащенного соединения.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "субъект" (необязательно называемый "пациентом" в настоящем изобретении) относится к животному, которое стало объектом лечения, наблюдения или эксперимента, предпочтительно млекопитающее и самое предпочтительное человек.

Если не указано иначе, термин "кольцевая система" (которую можно также называть "кольцевая система"), как применяют в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается, углеродные кольца, гетероциклы, гетероарильные кольца и т.д., и может включать только гетероциклы и/или гетероарильные кольца, и включает определение, какие кольца необходимы, исходя из контекста.

Предполагается, что термин "композиция", как применяют в настоящем изобретении, включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинаций указанных ингредиентов в определенных количествах. Соответственно,

фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений настоящего изобретения также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые предполагаются включенными в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые соединения могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или стандартными органическими растворителями, и предполагается, что данные сольваты также включены в объем настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут также присутствовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединений настоящего изобретения относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно имеет форму, в которой основной азот протонирован неорганической или органической кислотой. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, иодоводородную, перхлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксизтансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли содержат и не ограничиваются алюминий, кальций, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, литий, магний, калий, натрий и цинк.

Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений настоящего изобретения. В общем, данные пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения термин «введение» включает лечение различных расстройств, описанных с соединением, которое конкретно описано, или с соединением, которое может быть конкретно не описано, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предполагается, что определение любого заместителя или переменной в конкретном месте в молекуле не зависит от его определений в другом месте данной молекулы. Ясно, что заместители и схемы замещения в соединениях настоящего изобретения могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые можно легко получить способами, известными в данной области техники, а также способами, изложенными в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение включает соединения, которые могут содержать один или более асимметрических центров и могут, таким образом, давать диастереомеры и оптические изомеры. Настоящее изобретение включает все данные возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Формула выше показана без определенной стереохимии в определенных положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В ходе синтетических способов, применяемых для получения данных соединений, или применяя способы рацемизации или эпимеризации, известные специалистам в данной области техники, продукты данных способов могут представлять собой смесь стереоизомеров.

Если существует таутомер соединения формулы (I), если не указано иное, настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси.

Когда соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, специально не ограничен при условии, что растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно применять воду, этанол, пропанол, ацетон или подобные.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение настоящего изобретения является кислотным, его соответствующая соль можно удобно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь (высокое и низкое значение), трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, марганец (высокая и низкая степень окисления), калий, натрий, цинк и подобные. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Нетоксичные органические основания, которые можно получить в виде фармацевтически приемлемых солей, включают первичные, вторичные и третичные амины, а также циклические амины и амины, содержащие заместители, такие как природные и синтетические амины, содержащие заместитель. Другие фармацевтически приемлемые нетоксичные органические основания, способные образовывать соли, включая ионообменные смолы и аргинин, бетаин, кофеин, холин, N',N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфанол, N-этилпиперидин, восстановленный глюкозмин, глюкозмин, гистидин, гемамин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин,

полиаминовые смолы, прокаин, пурин, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, аминобутириол и т.д.

Когда соединение настоящего изобретения является основным, его соответствующую соль можно удобно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Данные кислоты включают, например, уксусную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, гидроксидэтансульфоновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, азотную кислоту, птериевую кислоту, пантотеновую кислоту, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту и *p*-толуолсульфоновую кислоту, предпочтительно лимонную кислоту, бромистоводородную кислоту, муравьиную кислоту, хлористоводородную кислоту, малеиновую кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту и винную кислоты, самое предпочтительное муравьиную кислоту и хлористоводородную кислоту. Поскольку соединения предназначены для фармацевтического применения, их предпочтительно предоставляют в по существу чистой форме, например, с чистотой, по меньшей мере, 60%, более подходяще, по меньшей мере, с чистотой 75%, конкретно, по меньшей мере, с чистотой 98% (% представлены по весу на весовой основе).

Фармацевтические композиции настоящего изобретения включают соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемую соль) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и необязательно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного субъекта, природы и тяжести состояний, для которых вводят активный ингредиент. Фармацевтические композиции можно удобно предоставлять в стандартной лекарственной форме и получить любым из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике, соединения или пролекарства или метаболиты или их фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения в качестве активного ингредиента можно смешивать с фармацевтическим носителем, получая фармацевтическую композицию в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами смешения. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения можно предоставлять в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых

содержит заранее определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции можно предоставлять в виде порошка, гранул, раствора, суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии масла в воде или эмульсии типа вода в масле. В дополнение к обычным лекарственным формам, изложенным выше, соединение или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить с помощью средств и устройств доставки с контролируемым высвобождением. Композиции можно получить любым из способов фармацевтики. В общем, данные способы включают стадию смешения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. В общем, композиции получают равномерным и тщательным смешением активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими. Затем продукту можно придать требуемую форму.

Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно включать в фармацевтические композиции в комбинации с одним или более другими терапевтически активными соединениями.

Фармацевтический носитель, применяемый в настоящем изобретении, может представлять, например, твердый носитель, жидкий носитель или газообразный носитель. Твердый носитель включает лактозу, сульфат кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеарат магния и стеариновую кислоту. Жидкие носители включают сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Газовый носитель включает углекислый газ и азот. При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно применять любую удобную фармацевтическую среду. Например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и подобные можно применять для получения жидких составов для перорального применения, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие, разрыхлители и подобные, можно применять для получения твердых пероральных составов, таких как порошки, капсулы и таблетки. Принимайте во внимание простоту введения, таблетки и капсулы являются предпочтительными для пероральных составов. Необязательно, на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными способами.

Таблетку, содержащую соединение или фармацевтическую композицию настоящего изобретения, можно получить прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами или адъювантами. Прессованные таблетки можно получить прессованием, в подходящей машине, активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, смешанного со смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Порошкообразное соединение или фармацевтическую композицию смачивают инертным жидким разбавителем, и затем формованные таблетки можно получить

формованием в подходящей машине. Каждая таблетка содержит от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 г активного ингредиента, каждая саше или капсула предпочтительно содержит от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 г активного агента, смешанного с подходящим и удобным количеством дополнительных материалов, которое может варьироваться от приблизительно 0,05 до приблизительно 95 процентов от общей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 г активного ингредиента, обычно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, подходящие для парентерального введения, можно получить в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, такое как гидроксипропилцеллюлоза. Можно также получить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, в фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно включать консервант для предотвращения вредного роста микроорганизмов.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, подходящим для инъекций, включая стерильных водных растворов или дисперсий. Кроме того, фармацевтические композиции можно получить в форме стерильных порошков для немедленного получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций. В любом случае конечная инъекционная форма должна быть стерильной и легко текучей для облегчения инъекции. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения. Таким образом, предпочтительно следует оберегать от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции, предоставляемые настоящим изобретением, могут быть в форме, подходящей для местного применения, такой как аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или другие аналогичные составы. Кроме того, фармацевтические композиции, предоставляемые настоящим изобретением, могут быть в форме, подходящей для применения в чрескожных устройствах. Данные составы можно получить обычными способами обработки, применяя соединение формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль. Например, крем или мазь получают смешением гидрофильного материала и воды вместе с приблизительно 5-10 мас.% соединения, получая крем или мазь, имеющую требуемую консистенцию.

Фармацевтические композиции, предоставляемые настоящим изобретением, может быть в форме, подходящей для ректального введения, в которой носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительная лекарственная форма представляет собой

смесь, образующую единичную дозу суппозитория. Подходящие ингредиенты включают масло какао и другие материалы, обычно применяемые в данной области техники. Суппозитории можно удобно формировать, сначала смешивая фармацевтическую композицию с размягченными или расплавленными вспомогательными веществами, с последующим охлаждением и формованием.

В дополнение к вышеупомянутым компонентам носителя, вышеупомянутые фармацевтические составы могут содержать, при необходимости, один или более дополнительных компонентов, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие, поверхностно-активные агенты, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и подобные. Кроме того, другие адъюванты также могут включать усилители проникновения, которые регулируют изотоническое давление лекарственного средства и крови. Соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, включающая его фармацевтически приемлемую соль, также можно получить в форме порошка или концентрированного раствора.

Обычно для лечения состояний или дискомфорта, показанных выше, уровень дозировки лекарственного средства составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг веса тела в день или от 0,5 мг до 7 г на пациента в день. Эффективный уровень дозировки лекарственного средства при заболеваниях и дискомфорте, таких как воспаление, рак, псориаз, аллергия/астма, заболевание и дискомфорт иммунной системы, заболевание и дискомфорт центральной нервной системы (ЦНС), составляет от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг массы тела в день или от 0,5 до 3,5 г на пациента в день.

Однако ясно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии.

Данные и другие аспекты станут очевидными из следующего письменного описания настоящего изобретения.

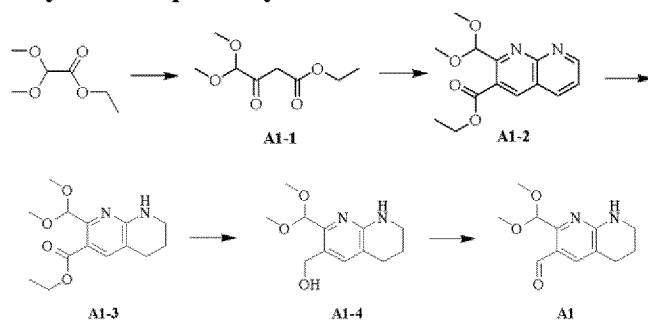
Примеры

Следующие промежуточные соединения и примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения. Если явно не указано иначе, все части и проценты представлены по весу, и все температуры представлены в градусах Цельсия. Следующие сокращения применяют в примерах:

DCM	дихлорметан
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
THF	Тетрагидрофуран
DMF	N, N-диметилформамид
CH ₃ CN	Ацетонитрил

TFA	Трифторуксусная кислота
MnO ₂	Диоксид марганца
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен
DIEA/DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
Pd ₂ (dba) ₃	три-дибензилацетон дипалладий
Zn (CN) ₂	Цианид цинка
NIS	йодсукцинимид
Na	натрий
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NaCl	Хлорид натрия
HATU	Гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N, N,N',N'-тетраметилмочевины
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикабонат

Получение промежуточного соединения A1



Этилдиметоксиацетат (147,59 г, 1,00 моль) растворяли в EtOAc (150,23 г, 1,71 моль), и добавляли Na (33,42 г, 1,45 моль) при 60°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **A1-1** (135,47 г, 0,71 моль).

Соединение **A1-1** (83,64 г, 0,44 моль), 2-амино-3-пиридинкарбальдегид (45,11 г, 0,37 моль) и L-пролин (42,92 г, 0,37 моль) смешивали с безводным EtOH (400 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C, охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат разбавляли EtOAc (1L), фильтровали и промывали EtOAc (200 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **A1-2** (102,05 г, 0,37 моль).

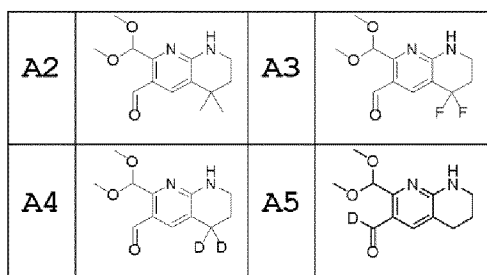
Соединение **A1-2** (102,05 г, 0,37 моль) растворяли в EtOAc (800 мл), и добавляли палладий на угле (6,49 г). Реакционную смесь продували водородом три раза, и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая

соединение **A1-3** (99,83 г, 0,36 моль).

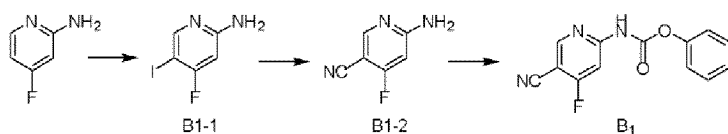
Соединение **A1-3** (21,97 г, 78,37 ммоль) растворяли в THF (50 мл), и добавляли по каплям боргидрид лития (1 моль/л в THF, 200 мл, 0,20 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C, охлаждали до 0°C, гасили H₂O (150 мл), и THF упаривали. EtOAc (500 мл) и H₂O (100 мл) добавляли к концентрату, и жидкости разделяли. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **A1-4** (19,58 г, 82,17 ммоль). MS m/z (ESI): 239(M+H)⁺.

Соединение **A1-4** (9,88 г, 41,46 ммоль) растворяли в DCM (300 мл), и добавляли MnO₂ (73,38 г, 844,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C, затем фильтровали и промывали DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **A1** (8,91 г, 37,71 ммоль). MS m/z (ESI): 237(M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения A2-A5 получали из подходящих исходных веществ:



Получение промежуточного соединения B1



2-амино-4-фторпиридин (6,44 г, 57,44 ммоль), NIS (15,58 г, 69,25 ммоль) и TFA (3,55 г, 31,13 ммоль) растворяли в ацетонитриле (250 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем ацетонитрил упаривали. Концентрат разбавляли EtOAc (500 мл), промывали насыщенным раствором карбоната натрия (300 мл×1), и промывали насыщенным NaCl водным раствором (500 мл×1). Органическую фазу сушили с безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **B1-1** (12,31 г, 51,72 ммоль). MS m/z (ESI): 239(M+H)⁺.

Соединение **B1-1** (12,31 г, 51,72 ммоль), Zn(CN)₂ (6,35 г, 54,08 ммоль), Zn (1,01 г, 15,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,04 г, 5,50 ммоль) и DPPF (5,97 г, 10,77 ммоль) смешивали с N, N-диметилформамидом (200 мл) при защите азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при 110°C, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (500 мл), и промывали насыщенным NaCl водным раствором (500 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении.

Промежуточное соединение **C1** (11,49 г, 48,63 ммоль) растворяли в DCM (1000 мл) и добавляли по каплям триэтиламин (16,22 г, 160,29 ммоль). Полученный в результате

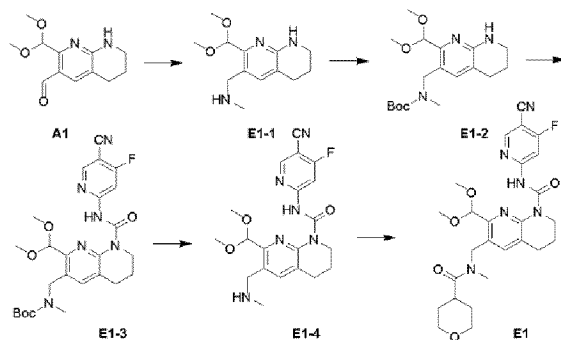
раствор перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем последовательно добавляли промежуточное соединение **A1** (8,91 г, 38,22 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (23,76 г, 112,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили H_2O (200 мл), и жидкость отделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл $\times$ 1). Органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **D1-1** (6,24 г, 18,66 ммоль). MS m/z (ESI): 335(M+H)⁺.

Соединение **D1-1** (2,48 г, 7,42 ммоль), промежуточное соединение **B1** (2,98 г, 11,59 ммоль) и DIEA (5,21 г, 40,31 ммоль) смешивали с ацетонитрилом (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при 65°C, охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая светло-желтое твердое соединение **D1** (1,38 г, 2,77 ммоль). Ms m/z (ESI): 498(M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения **D2-D9** получали согласно способу получения промежуточного соединения **D1**:

D2		D3		D4		D5	
D6		D7		D8		D9	

Получение промежуточного соединения **E1**



Способ получения соединения **E1-1** соответствовал способу получения для получения **D1-1** промежуточного соединения **D1**.

Соединение **E1-1** (1,02 г, 4,06 ммоль), DIEA (0,93 г, 7,20 ммоль) и Woc_2O (0,89 г, 4,08 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре, и концентрировали при пониженном давлении, и

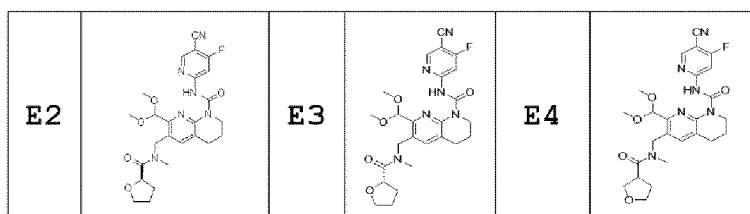
остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **E1-2** (1,31 г, 3,73 ммоль). MS m/z (ESI): 352(M+H)⁺.

Соединение **E1-2** (1,31 г, 3,73 ммоль), промежуточное соединение **B1** (1,27 г, 4,94 ммоль) и TEA (1,5 мл) смешивали с ацетонитрилом (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 70°C, охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **E1-3** (0,84 г, 1,63 ммоль). MS m/z (ESI): 515(M+H)⁺.

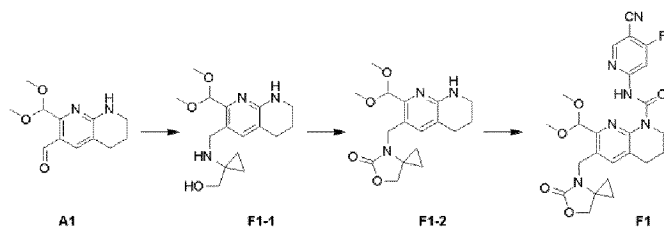
Соединение **E1-3** (0,80 г, 1,55 ммоль) и TFA (4 мл) растворяли в DCM (10 мл), получая раствор. Раствор перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре, охлаждали в бане с ледяной водой, затем добавляли по каплям к TEA/DCM (8 мл/15 мл), охлажденным в бане с ледяной водой. Жидкости разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл×1). Органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **E1-4** (0,57 г, 1,38 ммоль). MS m/z (ESI): 415(M+H)⁺.

Соединение **E1-4** (115 мг, 0,28 ммоль), тетрагидропиран-4-муравьиную кислоту (46 мг, 0,35 ммоль), NATU (129 мг, 0,34 ммоль) и K₂CO₃ (82 мг, 0,59 ммоль) смешивали с DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, разбавляли DCM (20 мл), и промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл×1). Органическую фазу собирали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на ТСХ пластинке, получая соединение **E1** (62 мг, 0,12 ммоль). MS m/z (ESI): 527(M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения E2-E4 получали согласно способу получения **промежуточного соединения E1**:



Получение промежуточного соединения F1

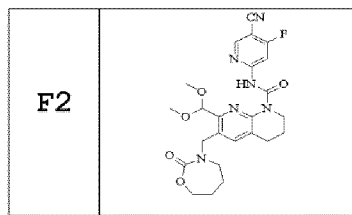


Способ получения соединения **F1-1** соответствовал способу получения для получения **D1-1** промежуточного соединения **D1**.

Соединение **F1-1** (0,30 г, 0,98 ммоль) и карбонилдиимидазол (0,24 г, 1,48 ммоль) смешивали с DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 45°C, и очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **F1-2** (87 мг, 0,26 ммоль).

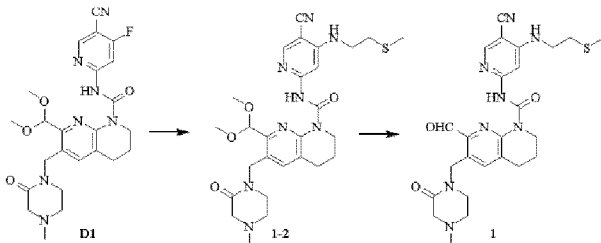
Способ получения соединения **F1** соответствовал способу получения для получения **E1-3** промежуточного соединения **E1**. MS m/z (ESI): 497(M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения **F2** получали согласно способу получения промежуточного соединения **F1**:



Пример 1

N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид (“соединение 1”)



Соединение **D1** (2,04 г, 4,10 ммоль), 2-(метиоил)этиламингидрохлорид (0,83 г, 6,50 ммоль) и K₂CO₃ (2,09 г, 15,12 ммоль) смешивали с DMF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EtOAc (200 мл), и промывали насыщенным водным раствором NaCl (150 мл×3). Органическую фазу сушили с безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **1-2** (2,08 г, 3,66 ммоль). MS m/z (ESI): 569(M+H)⁺.

Соединение **1-2** (1,04 г, 1,83 ммоль) растворяли в H₂O/THF (об/об=1:3, 8 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для регулирования pH реакционной смеси до 8. Выпадал твердый остаток, его фильтровали и промывали H₂O (3 мл×2). Остаток на фильтре диспергировали в CH₃CN (30 мл) и DCM (2 мл), фильтровали и промывали ацетонитрилом (3 мл×1), получая соединение **1** (695 мг, 1,33 ммоль). MS m/z (ESI): 523 (M+H)⁺.

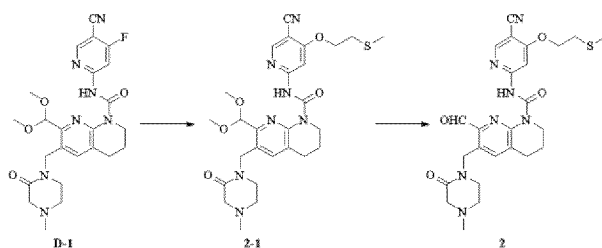
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,49 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,43-3,41 (м, 2H), 3,28-3,27 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,72-2,70 (м, 2H), 2,63-2,62 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,93 (м, 2H).

Пример 2

N-(5-циано-4-(2-(метилтио)этоксипиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-

оксопиперазин-1-ил)
("соединение 2")

метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид



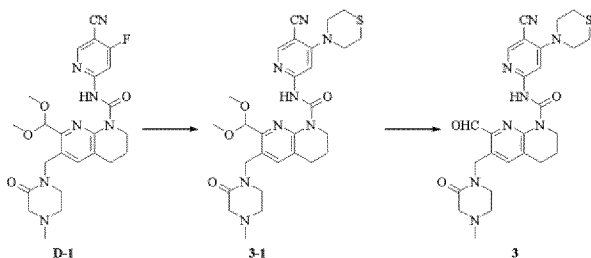
Соединение **D-1** (48 мг, 0,10 ммоль), 2-(этилтио)этанол (162 мг, 1,76 ммоль) и K_2CO_3 (51 мг 0,37 ммоль) смешивали с DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, разбавляли EtOAc (20 мл), и промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×3). Органическую фазу упаривали, и остаток очищали ТСХ пластинкой, элюируя DCM/MeOH=10/1 (об/об), получая соединение **2-1** (46 мг, 0,08 ммоль). MS m/z (ESI): 570(M+H)⁺.

Соединение **2-1** (46 мг, 0,08 ммоль) растворяли в H₂O/THF (об/об=1:4, 2,5 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для регулирования pH реакционной смеси до 8. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (15 мл×2). Органическую фазу сушили с безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении, получая очищенное соединение **2** (12 мг, 0,02 ммоль). MS m/z (ESI): 524(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,90 (м, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,62-8,60 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,56(с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,98-3,97 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,92-2,88 (м, 4H), 2,62 (м, 2H), 2,24-2,20 (м, 6H), 1,94-1,93 (м, 2H).

Пример 3

N-(5-Циано-4-тиоморфолинопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид («соединение 3»)



Соединение **D-1** (99 мг, 0,20 ммоль), тиоморфолин (94 мг, 0,91 ммоль) и K_2CO_3 (105 мг, 0,76 ммоль) смешивали с DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×3). Органическую фазу упаривали, и остаток очищали ТСХ пластинкой, элюируя DCM/MeOH=10/1 (об/об), получая соединение **3-1**

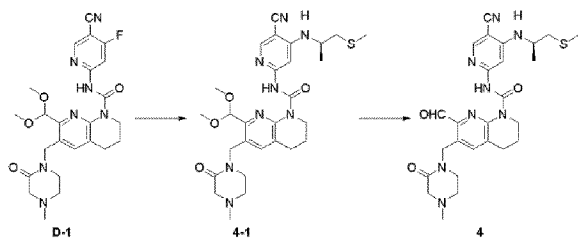
(100 мг, 0,17 ммоль). MS m/z (ESI): 581(M+H)⁺.

Соединение **3-1** (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в H₂O/THF (об/об=1:4, 2,5 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для регулирования pH реакционной смеси до 8. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (20 мл×4). Органическую фазу сушили с безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ, получая соединение **3** (37 мг, 0,07 ммоль). MS m/z (ESI): 535(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,63 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,97-3,96 (м, 2H), 3,75-3,73 (м, 4H), 3,27-3,26 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,95-2,92 (м, 2H), 2,80-2,77 (м, 4H), 2,62-2,60 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,94 (м, 2H).

Пример 4

(R)-N-(5-Циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид («соединение 4»)



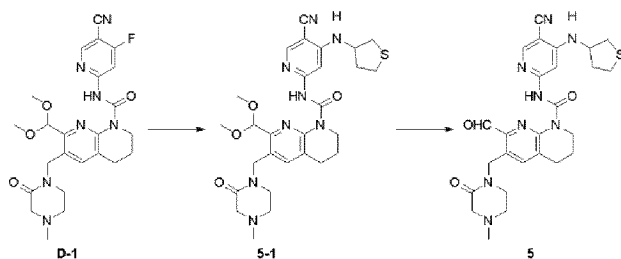
Соединение D-1 (994 мг, 2,00 ммоль), (R)-1-Метилтио-2-пропиламин (432 мг, 4,11 ммоль) и K₂CO₃ (893 мг, 6,46 ммоль) смешивали с DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл×3). Органическую фазу упаривали, и остаток очищали колонкой с силикагелем, элюируя DCM/MeOH=98/2 (об/об), получая соединение **4-1** (783 мг, 1,34 ммоль). MS m/z (ESI): 583(M+H)⁺.

Соединение **4-1** (783 мг, 1,34 ммоль) растворяли в H₂O/THF (об/об=1:4, 7,5 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для регулирования pH реакционной смеси до 8. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (50 мл×3). Органическую фазу сушили с безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной очисткой и очищали, получая соединение **4** (542 мг, 1,01 ммоль). MS m/z (ESI): 537(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,47 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,87-3,74 (м, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,93 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,64 (м, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,93 (м, 2H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 5

N-(5-циано-4-((тетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксаимид («соединение 5»)



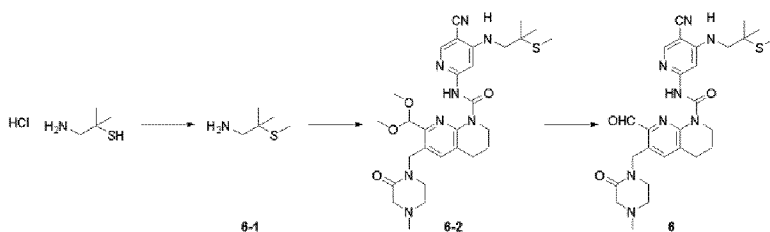
Соединение **D-1** (218 мг, 0,44 ммоль), 3-аминотетрагидротиофен (168 мг, 1,63 ммоль) и K_2CO_3 (192 мг, 1,39 ммоль) смешивали с DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл×3). Органическую фазу упаривали. Остаток очищали ТСХ пластинкой, элюируя DCM/MeOH=20/1 (об/об), получая соединение **5-1** (254 мг, 0,44 ммоль). MS m/z (ESI): 581(M+H)⁺.

Соединение **5-1** (254 мг, 0,44 ммоль) растворяли в H_2O/CH_3CN (об/об=1:3, 4 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли до pH реакционной смеси 8. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ, получая соединение **5** (100 мг, 0,19 ммоль). MS m/z (ESI): 535(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,50 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,90-6,89 (д, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,27-3,26 (м, 2H), 3,12-3,08 (м, 1H), 3,05 (с, 2H), 2,95-2,92 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,63-2,61 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 2H), 1,95-1,92 (м, 2H).

Пример 6

N-(5-циано-4-((2-метил-2-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксаимид («соединение 6»)



1-Амино-2-метилпропане-2-тиолгидрохлорид (1,14g, 8,05 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Смесь охлаждали в бане с ледяной водой, добавляли NaOH (1,38 г, 34,50 ммоль) и добавляли по каплям йодметан. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5

часов в условиях бани с ледяной водой, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем, получая соединение **6-1** (243 мг, 2,04 ммоль). MS m/z (ESI): 120 (M+H)⁺.

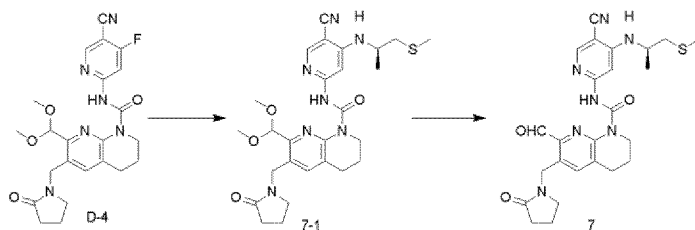
Соединение **D-1** (137 мг, 0,28 ммоль), соединение **6-1** (67 мг, 0,56 ммоль) и K₂CO₃ (134 мг, 0,97 ммоль) смешивали с DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×3). Органическую фазу упаривали, и остаток очищали ТСХ пластинкой, элюируя DCM/MeOH=10/1 (об/об), получая соединение **6-2** (127 мг, 0,21 ммоль). MS: 597(M+H)⁺.

Соединение **6-2** (127 мг, 0,21 ммоль) растворяли в H₂O/CH₃CN (об/об=1:2, 3 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, и упаривали на роторе. Остаток очищали обращенной очисткой и очисткой, получая соединение **6** (57 мг, 0,10 ммоль). MS m/z (ESI): 551(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,49 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,50(м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,93 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,27 (с, 6H).

Пример 7

(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидине-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид («соединение 7»)



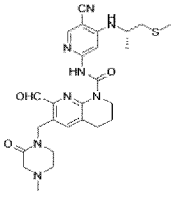
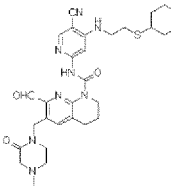
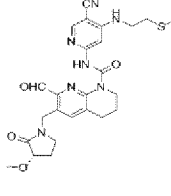
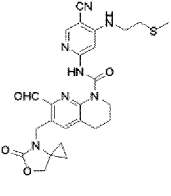
Соединение **D-4** (120 мг, 0,26 ммоль), (R)-1-метилтио-2-пропиламин (68 мг, 0,65 ммоль) и K₂CO₃ (129 мг, 0,93 ммоль) смешивали с DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×3) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ТСХ пластинкой, получая соединение **7-1** (154 мг, 0,28 ммоль). MS m/z (ESI): 554(M+H)⁺.

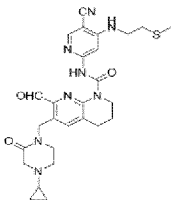
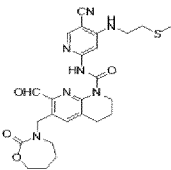
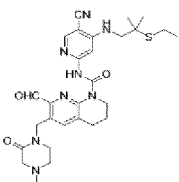
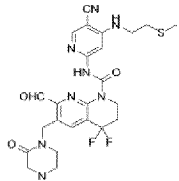
Соединение **7-1** (154 мг, 0,28 ммоль) растворяли в H₂O/CH₃CN (об/об=1:2, 3 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли для регулирования pH реакционной смеси до 8. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **7** (108 мг, 0,21 ммоль). MS m/z (ESI): 508(M+H)⁺.

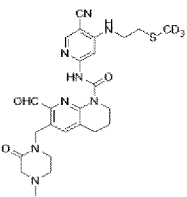
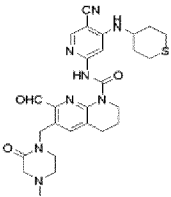
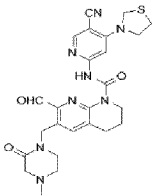
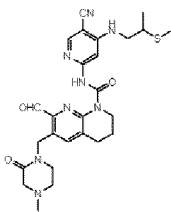
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,50 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,16 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 2,94 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,56-2,46 (м, 2H), 2,32 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,02-1,88 (м, 4H).

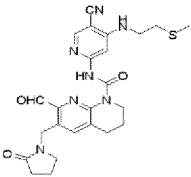
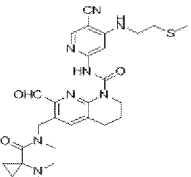
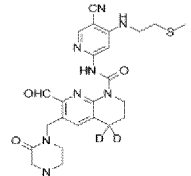
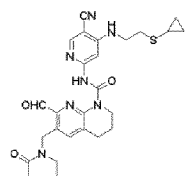
Следующие соединения получали согласно способу получения для примера 1:

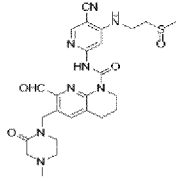
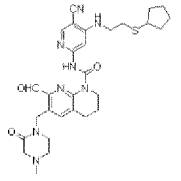
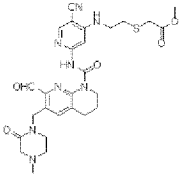
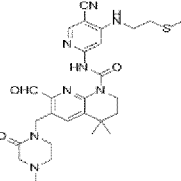
соединение	Химическая структура	формула	MS и ^1H ЯМР
8	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 524 (M+H) $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,48 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,40 (с, 5H), 2,93 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,93 -1,76(м, 4H).
9	N-(5-циано-4-(((R)-1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-(((R)-3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) $^+$.
10	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)фенил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 571 (M+H) $^+$.

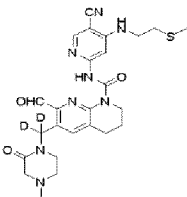
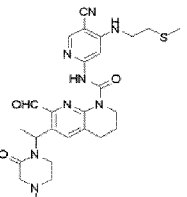
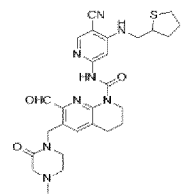
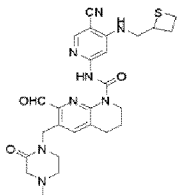
11	(S)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H) ⁺ .
12	N-(5-циано-4-((2-(циклогексилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 591 (M+H) ⁺ .
13	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 524 (M+H) ⁺ .
14	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((5-оксо-6-окса-4-азаспиро[2,4]гептан-4-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 522 (M+H) ⁺ .

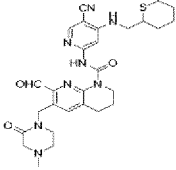
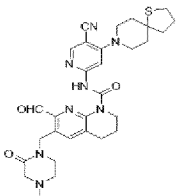
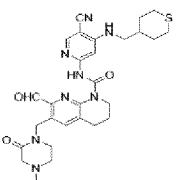
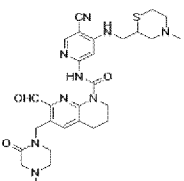
15	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((4-циклопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .
16	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксо-1,3-оксазепан-3-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 524 (M+H) ⁺ .
17	N-(5-циано-4-((2-(этилтио)-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 565 (M+H) ⁺ .
18	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 559 (M+H) ⁺ .

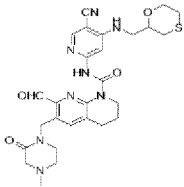
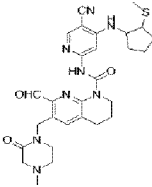
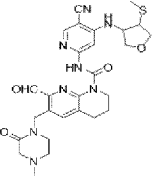
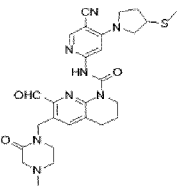
19	N-(5-циано-4-((2-((метил- d3)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 526 (M+H) ⁺ .
20	N-(5-циано-4-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .
21	N-(5-циано-4-(тиазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 521(M+H) ⁺ .
22	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)-пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537(M+H) ⁺ .

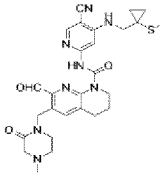
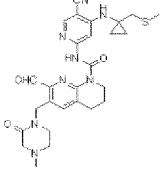
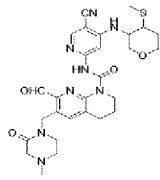
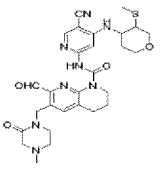
23	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 494 (M+H) ⁺ .
24	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((1-(диметиламино)-N-метилциклопропане-1-карбоксамидо)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 551 (M+H) ⁺ .
25	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-4,4-d2-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 525 (M+H) ⁺ .
26	N-(5-циано-4-((2-(циклопропилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .

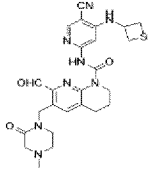
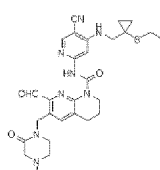
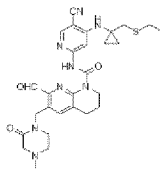
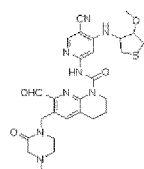
27	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфинил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 539 (M+H) ⁺ .
28	N-(5-циано-4-((2-(циклопентилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 577 (M+H) ⁺ .
29	Метил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетат		MS m/z (ESI): 581 (M+H) ⁺ .
30	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-4,4-диметил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 551 (M+H) ⁺ .

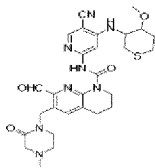
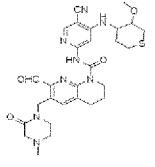
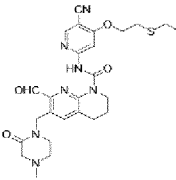
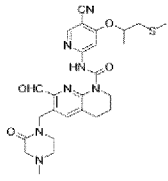
31	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил-d2)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 525(M+H) ⁺ .
32	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H) ⁺ .
33	N-(5-циано-4-(((тетрагидротиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .
34	N-(5-циано-4-((тиетан-2-илметил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 535 (M+H) ⁺ .

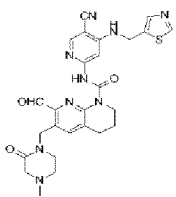
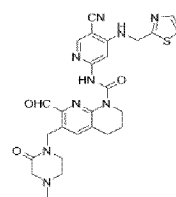
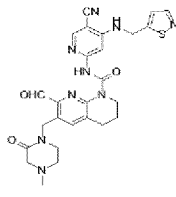
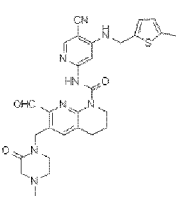
35	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2Н-тиопиран-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
36	N-(5-циано-4-(1-тиа-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 589 (M+H) ⁺ .
37	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
38	N-(5-циано-4-(((4-метилтиоморфолин-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 578 (M+H) ⁺ .

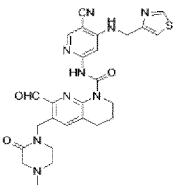
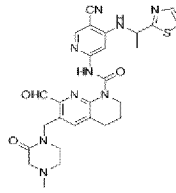
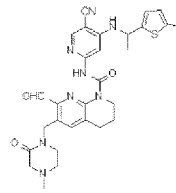
39	N-(4-(((1,4-оксатиан-2-ил)метил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 565 (M+H) ⁺ .
40	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)циклопентил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
41	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 565 (M+H) ⁺ .
42	N-(5-циано-4-(3-(метилтио)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .

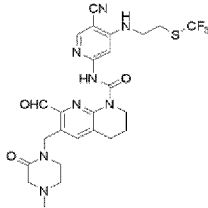
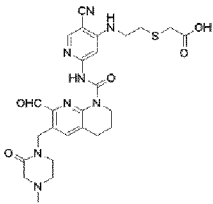
43	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .
44	N-(5-циано-4-((1-((метилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 549 (M+H) ⁺ .
45	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 579 (M+H) ⁺ .
46	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 579 (M+H) ⁺ .

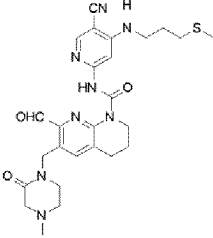
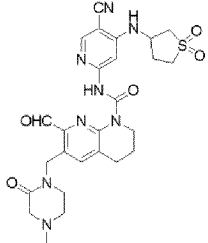
47	N-(5-циано-4-(тиетан-3-ил-амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 521 (M+H) ⁺ .
48	N-(5-циано-4-(((1-(этилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
49	N-(5-циано-4-(((1-((этилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
50	N-(5-циано-4-((4-метокситетрагидротиюфен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 565 (M+H) ⁺ .

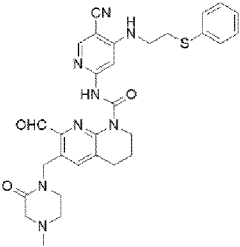
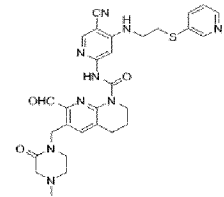
51	N-(5-циано-4-((4-метокситетрагидро-2Н-тиопиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 579 (M+H) ⁺ .
52	N-(5-циано-4-((3-метокситетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 579 (M+H) ⁺ .
53	N-(5-циано-4-(2-(этилтио)этокси)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ .
54	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)оху)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ .

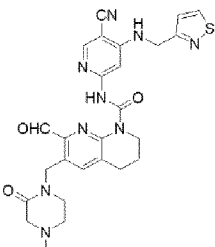
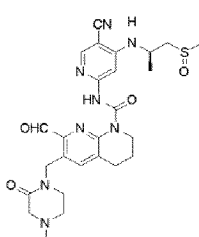
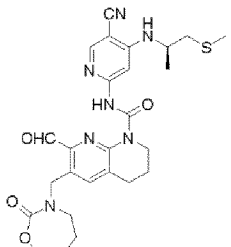
55	N-(5-циано-4-((тиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 546 (M+H) ⁺ .
56	N-(5-циано-4-((тиазол-2-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 546 (M+H) ⁺ .
57	N-(5-циано-4-((изотиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 546 (M+H) ⁺ .
58	N-(5-циано-4-(((5-метилтиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 559 (M+H) ⁺ .

59	N-(5-Циано-4-((тиазол-4-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 546 (M+H) ⁺ .
60	N-(5-циано-4-((1-(тиазол-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 560 (M+H) ⁺ .
61	N-(5-циано-4-((1-(5-метилтиофен-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 573 (M+H) ⁺ .

62	N-(5-циано-4-((2-((трифторметил)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 577 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,51 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,28 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,98 (дд, J=16,4, 11,0 Гц, 2H), 3,54 (дд, J=13,1, 6,4 Гц, 2H), 3,37-3,21 (м, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,93 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,64 (т, J =5,3Hz, 2H), 2,57-2,42 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,99-1,82 (м, 2H).
63	2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)уксусная кислота		MS m/z (ESI): 567 (M+H) ⁺ .

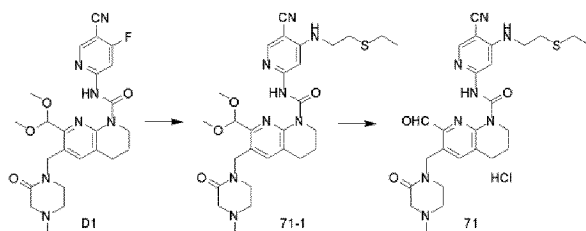
64	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,47 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,13 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,05-3,84 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,93 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,62 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,97-1,82 (м, 4H).
65	N-(5-циано-4-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 567 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,53 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,54 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,27 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,53 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,25-3,13 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,94 (м, 2H).

66	N-(5-Циано-4-((2-(фенилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 585 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,49 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,51 (д, J=15,3 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,94 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,63 (т, J=5,4Hz, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,98 (м, 2H).
67	N-(5-циано-4-((2-(пиридин-3-ил-тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-diazaпонафталин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 586 (M+H)⁺.

68	N-(5-Циано-4- ((изотиазол-3-ил- метил)амино)пиридин-2- ил)-7-формил-6-((4- метил-2-оксопиперазин-1- ил)метил)-3-1,4-дигидро- 1,8-нафтиридин-1(2H)- карбоксамид		MS m/z (ESI): 546 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆) δ 13,45 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,03 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,68 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,59 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95-3,88 (м, 2H), 3,26 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,91 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,61 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,53-2,48 (м, 2H), 2,23 (с, 3H).
69	N-(5-циано-4-(((2R)-1- (метилсульфинил)пропан- 2-ил)амино)пиридин-2- ил)-7-формил-6-((4- метил-2-оксопиперазин-1- ил)метил)-3,4-дигидро- 1,8-нафтиридин-1(2H)- карбоксамид		MS m/z (ESI): 553 (M+H) ⁺ .
70	(R)-N-(5-циано-4-((1- (метилтио)пропан-2- ил)амино)пиридин-2-ил)- 7-формил-6-((2-оксо-1,3- оксозепан-3-ил)метил)- 3,4-дигидро-1,8- нафтиридин-1(2H)- карбоксамид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆) δ 13,50 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,42 (с, 1H), 6,73 (т, J=25,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,08 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 2,96 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,94 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 71

N-(5-циано-4-((2-(этилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксаимид гидрохлорид («соединение 71»)



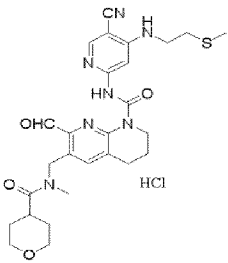
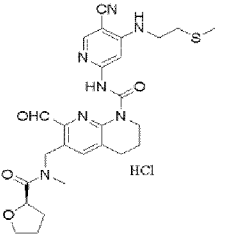
Соединение **71-1** получали согласно способу получения соединения **1-2** примера 1.

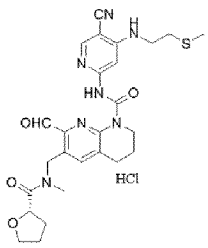
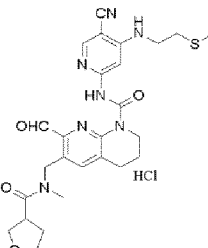
Соединение **71-1** (25 мг, 0,043 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (об/об=1:2, 3 мл), и добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **71** (30 мг, 0,052 ммоль). MS m/z (ESI): 537(M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,64 (с, 1H), 11,76 (м, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,17-5,12 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 3,99 (м, 4H), 3,67-3,42 (м, 6H), 2,86 (с, 3H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,63-2,58 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,21 (м, 3H).

Следующие соединения получали согласно способу получения **примера 71**:

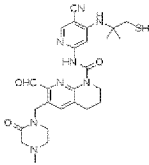
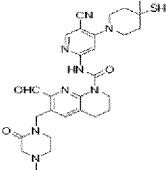
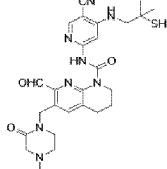
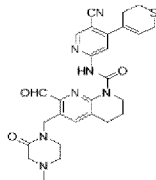
Соединение	Химическая структура	Формула	MS и ¹ HЯМР
72	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксаимид гидрохлорид		MS m/z (ESI): 555 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,76 (с, 1H), 12,23 (м, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,23-5,18 (м, 1H), 4,78-4,71 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 4H), 3,50-3,47 (м, 4H), 3,08 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 7H), 2,84 (с, 3H), 1,94 (м, 2H).

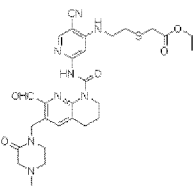
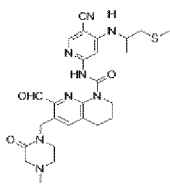
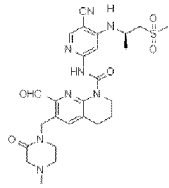
73	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид гидрохлорид		MS m/z (ESI): 552 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 14,06-13,81 (м, 1H), 10,14-10,11 (м, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 5,05-4,88 (д, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,89-3,86 (м, 2H), 3,50-3,48 (м, 2H), 3,41-3,40 (м, 2H), 3,38-3,37 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,99-2,91 (м, 4H), 2,83 (с, 1H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,94 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H).
74	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид гидрохлорид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 14,02-13,77 (м, 1H), 10,18-10,09 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 5,14-5,03 (м, 1H), 4,94-4,79 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,50-3,48 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,75-2,72 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H).

75	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид гидрохлорид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 14,07-13,80 (м, 1H), 10,15-10,09 (м, 1H), 8,39-8,38 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,56 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 5,14-5,03 (м, 1H), 4,99-4,79 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,81-3,77 (м, 2H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H) 3,06 (с, 2H), 2,97-2,91 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 4H).
76	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид гидрохлорид		MS m/z (ESI): 538 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 14,06-13,80 (м, 1H), 10,14-10,09 (м, 1H), 8,38-8,37 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,48-3,47 (м, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,97-2,93 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 2,75-2,74 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

Следующие соединения получали, выбирая подходящие исходные соединения:

Соединение	Химическая структура	Формула	MS и ¹ HЯМР
------------	----------------------	---------	------------------------

77	N-(5-циано-4-((1-меркапто-2-метилпропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H) ⁺ .
78	N-(5-циано-4-(4-меркапто-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 563 (M+H) ⁺ .
79	N-(5-циано-4-((2-меркапто-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H) ⁺ .
80	N-(5-циано-4-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 532 (M+H) ⁺ .

81	Этил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамид)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетат		MS m/z (ESI): 595 (M+H) ⁺ .
82	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 537 (M+H) ⁺ .
83	N-(5-циано-4-(((2R)-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид		MS m/z (ESI): 569(M+H) ⁺ .

Анализ фармакологического и фармакодинамического эксперимента

Пример А: FGFR4 энзиматические эксперименты

Ингибирование соединениями киназы FGFR4 тестировали, применяя анализ сдвига подвижности в данном эксперименте, и получали степень ингибирования соединениями киназы FGFR4 или их полуингибирующую концентрацию IC₅₀.

(1) Соединения, которые будут тестировать, получали с градиентом концентраций в 100% DMSO, и разбавляли буферным раствором (рН буферного раствора составляла 7,5, и буферный раствор содержал 50 мМ HEPES (N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-2-сульфо кислоту), 0,00015 (мл/мл) Brij-35 (додецил полиэтиленгликольный эфир) и воду) в реакционном растворе с 10% DMSO. Реакционный раствор добавляли в 384-луночный планшет. Например, когда первоначальная концентрация соединений составляла 10 мкМ, 500 мкМ можно получить с 100% DMSO, и разбавить в градиенте 10 концентраций, и затем разбавить 10 раз в градиенте буферного раствора, получая промежуточный

разбавленный раствор соединения, содержащий 10% DMSO. 5 мкл промежуточного разбавленного раствора переносили в 384-луночный планшет;

(2) FGFR4 фермент (Invitrogen, Cat. No PR4380A, Lot. No 1856505A) разбавляли буферным раствором (pH буферного раствора составлял 7,5, и буферный раствор содержал 50 мМ HEPES, 0,00015% (мл/мл) Brij-35, 2 мМ DTT (дителиотрейтол) и воду), получая раствор фермента FGFR с оптимальной концентрацией (конечная концентрация раствора фермента FGFR составляла 12,5 нМ). 10 мкл раствора фермента FGFR переносили в 384-луночный планшет выше, приведенный на стадии (1), и инкубировали с соединениями, которые будут тестировать, в течение 10-15 минут.

(3) Субстрат (пептид FAM-P22, GL Biochem, Cat. No. 112393, Lot. No. P180116-MJ112393) разбавляли буферным раствором (pH буферного раствора составлял 7,5, и буферный раствор содержал 50 мМ HEPES, 0,00015% (мл/мл) Brij-35, 10 мМ $MgCl_2$, аденозинтрифосфат 66 мкМ под Km и воду), получая раствор субстрата с оптимальной концентрацией 10 нМ. 10 мкл раствора субстрата добавляли в 384-луночный планшет выше, приведенный на стадии (2), начиная реакцию, и реакцию осуществляли при 28°C в течение 1 часа;

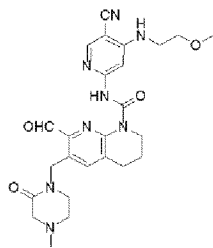
(4) степень конверсии считывался Caliper Reader, и степень ингибирования была средним из двух тестируемых значений.

(5) Величину IC_{50} получали аппроксимацией программным обеспечением XL-fit, и измеренные результаты показаны в таблице 1 ниже:

Таблица 1

Соединение	FGFR4 (IC_{50} нМ)	Соединение	FGFR4 (IC_{50} нМ)
Соединение 1	1,5	Соединение 59	2,1
Соединение 4	1,4	Соединение 60	3,0
Соединение 5	2,0	Соединение 62	1,7
Соединение 6	2,1	Соединение 64	1,6
Соединение 7	1,5	Соединение 69	2,1
Соединение 8	0,42	Соединение 71	2,4
Соединение 9	2,0	Соединение 72	2,0
Соединение 16	2,2	Соединение 73	2,3
Соединение 20	4,4	Соединение 75	1,8
Соединение 27	2,4	Соединение 76	2,1
Соединение 55	3,0	Соединение 83	2,1
Соединение 56	1,6	Эталонное соединение (роблителиб)	2,9
Соединение 58	2,1		

Эталонное соединение в настоящем изобретении имеет следующую структуру



Эталонное соединение

Из таблицы 1 можно видеть, что большинство соединений в таблице обладают лучшим ингибирующим эффектом на FGFR4, чем эталонное соединение, такие как соединение 1, соединение 4, соединение 5, соединение 6, соединение 7, соединение 9, соединение 16, соединение 27, соединение 56, соединение 58, соединение 59, соединение 62, соединение 64, соединение 69, соединение 71, соединение 72, соединение 73, соединение 75, соединение 76 и соединение 83.

Пример В: эксперимент по ингибированию пролиферации клеток гепатомы

В данном эксперименте, MTS применяли для тестирования ингибирующего действия соединений на пролиферацию клеток гепатомы Нер3В (высокая экспрессия FGFR4 и FGF19), и получали полуингибирующую концентрацию IC_{50} соединений для Нер3В. Клеточную линию Нер3В приобретали у ATCC, и полная культуральная среда линии клеток Нер3В была MEM+10% FBS+1% PS. Среду для культивирования клеток MEM, фетальную бычью сыворотку и трипсин приобретали у Gibco, колбы для культивирования клеток приобретали у Greiner, и одноразовые планшеты для подсчета клеток и раствор Taittinger Blue приобретали у Bio-Rad.

(1) 100 мкл суспензии клеток гепатомы Нер3В высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток, и плотность каждой лунки составляла $2,0 \times 10^4$ клеток/мл. Чашку с культурой инкубировали в инкубаторе в течение 16-24 ч (37°C , 5% CO_2);

(2) Раствор соединения, которое будут тестировать, различной концентрацией, полученным градиентным разбавлением (15 мМ или 7,5 мМ исходный раствор получали растворением соединений в ДМСО, затем исходный раствор разбавляли до раствора с восемью различными концентрациями с помощью ДМСО в 5-кратном градиенте. 1,6 мкл соединения+400 мкл MEM (содержащего 1% PS), 100 мкл/лунку, 3 лунки на концентрацию) добавляли в культуральный планшет, и культуральный планшет инкубировали в течение 120 часов в инкубаторе (37°C , 5% CO_2).

(3) Смесь MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолия)/PMS (метосульфат фенозина) добавляли в каждую лунку для окрашивания, и MTS/PMS в смеси был в соотношении 20:1 (мл:мл). 30 мкл смеси добавляли в каждую лунку планшета для культивирования, упомянутого выше на этапе (2), затем планшет для культивирования инкубировали в течение 3 ч в инкубаторе.

(4) Величину сигнала хемилюминесценции каждого планшета измеряли при длине волны 492 нм, применяя меченное ферментом измерительное средство.

(5) Степень ингибирования рассчитывали по величине сигнала

хемилюминесценции;

(6) В зависимости от степени ингибирования различных концентраций, значения IC_{50} соединений получали аппроксимацией кривой.

Измеренные результаты показаны в следующей таблице 2:

Таблица 2

Соединение	Нер3В(IC_{50} мкМ)	Соединение	Нер3В(IC_{50} мкМ)
соединение 1	0,023	соединение 64	0,018
соединение 2	0,028	соединение 68	0,026
соединение 4	0,014	соединение 69	0,067
соединение 6	0,049	соединение 71	0,049
соединение 7	0,011	соединение 72	0,282
соединение 8	0,008	соединение 73	0,039
соединение 9	0,009	соединение 74	0,060
соединение 11	0,035	соединение 75	0,028
соединение 16	0,029	соединение 76	0,006
соединение 20	0,021	соединение 82	0,020
соединение 27	0,282	соединение 83	0,068
соединение 56	0,013	эталонное соединение	0,024
соединение 62	0,054		

Из таблицы 2 можно видеть, что большинство соединений в таблице имеют лучший ингибирующий эффект на клетках гепатомы Нер3В, экспрессирующих на высоком уровне FGFR4 и FGF19, чем эталонное соединение, такие как соединение 1, соединение 20, соединение 4, соединение 7, соединение 8, соединение 9, соединение 20, соединение 56, соединение 64, соединение 76 и соединение 82.

Пример С: РК анализ крыс

В настоящем изобретении, фармакокинетический эксперимент соединений на крысах проводили, применяя SD крыс (Vitolihua).

(1) способ введения: однократное введение через желудочный зонд и введение внутривенной инъекции.

(2) дозирование: 10 мг/кг при введении через желудочный зонд, 3 мг/кг при введении внутривенной инъекции.

(3) Моменты времени отбора образцов:

Введение через желудочный зонд: перед введением, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч;

Введении внутривенной инъекции: перед введением, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2

ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч;

(4) Обработка образцов: 200 мкл глазничной крови собирали в каждый момент времени отбора образца. После антикоагуляции гепарином кровь центрифугировали при 5500 об/мин в течение 10 мин, отбирали 60 мкл супернатанта и помещали в холодильник при -80°C для ожидания тестирования.

Образцы, полученные после введения соединения 1, тестировали, применяя 4000 LC-MS/MS анализатор, где условия хроматографического разделения для тестирования были следующими:

Хроматографическая колонка: Xselect HSS T3 2,5 мкм (2,1×50 мм) (Соединение 1);

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил и 95% вода (0,1% FA (муравьиная кислота));

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил и 5% вода (0,1% FA);

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Продолжительность элюирования: 4,00 мин;

Вводимый объем: 5 мкл;

Градиент элюирования показан в таблице 3:

Таблица 3

Время	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	95,0	5,00
0,20	95,0	5,00
1,00	0,00	100
2,20	0,00	100
2,21	95,0	5,00
4,00	95,0	5,00

Образцы, полученные после введения соединения 7, тестировали, применяя 4000 LC-MS/MS анализатор, где условия хроматографического разделения для тестирования были следующими:

Хроматографическая колонка: Agilent ZORBAX 3,5 мкм SB C₁₈ (2,1×50 мм) (Соединение 7);

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил и 95% вода (0,1% FA);

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил и 5% вода (0,1% FA);

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Продолжительность элюирования: 3,80 минут;

Вводимый объем: 3 мкл;

Градиент элюирования показан в таблице 4:

Таблица 4

Время	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	95,0	5,00
0,15	95,0	5,00

1,50	0,00	100
2,50	0,00	100
2,60	95,0	5,00
3,80	95,0	5,00

Образцы, полученные после введения соединения 16, тестировали, применяя 4000 LC-MS/MS анализатор, где условия хроматографического разделения для тестирования были следующими:

Хроматографическая колонка: Agilent ZORBAX 3,5 мкМ SB C₁₈ (2,1×50 мм) (Соединение 16);

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил и 95% вода (0,1% FA);

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил и 5% вода (0,1% FA);

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Продолжительность элюирования: 3,80 минут;

Вводимый объем: 10 мкл;

Градиент элюирования показан в таблице 5:

Таблица 5

Время	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	95,0	5,00
0,15	95,0	5,00
1,50	0,00	100
2,50	0,00	100
2,60	95,0	5,00
3,80	95,0	5,00

Образцы, полученные после введения, соединения 4, соединения 5, соединения 20, соединения 56, соединения 71 или эталонного соединения тестировали, применяя 4000 LC-MS/MS анализатор, где условия хроматографического разделения для тестирования были следующими:

Хроматографическая колонка: Xselect HSS T3 2,5 мкМ (2,1×50 мм)(хроматографическая колонка, применяемая для соединения 4, соединения 5, соединения 20, соединения 56, соединения 71); Phenomenex Kinetex 5 мкМ C₁₈ 100A (2,1×50 мм)(хроматографическая колонка, применяемая для эталонного соединения);

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил и 95% вода (0,1% FA);

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил и 5% вода (0,1% FA);

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Продолжительность элюирования: 3,00 минут;

Вводимый объем: 2 мкл;

Градиент элюирования показан в таблице 6:

Таблица 6

Время	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	95,0	5,00
0,30	95,0	5,00
1,80	5,00	95,0
2,50	5,00	95,0
2,51	95,0	5,00
3,00	95,0	5,00

Условия масс-спектрометрического анализа соединения:

Установленные условия 4000 LC-MS/MS масс-спектрометра при анализе масс показаны в таблице 7 ниже:

Таблица 7

Соединение	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
Соединение 1	523,252	175,100	96	10	35	16
Соединение 7	508,287	175,100	96	10	35	16
Соединение 16	538,278	175,000	111	10	37	12
верапамил	455,216	165,100	91	10	37	12

Установленные условия 5500 LC-MS/MS масс-спектрометра при анализе масс показаны в таблице 8 и таблице 9 ниже:

Таблица 8

Соединение	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
Соединение 4	537,083	175,100	76	10	37	14
Соединение 5	535,095	174,900	71	10	39	12
Соединение 20	549,071	175,100	71	10	37	12
Соединение 56	546,026	175,100	36	10	35	12
Соединение 71	537,078	175,000	146	10	37	14
верапамил	455,216	165,100	91	10	37	12

Таблица 9

Соединение	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
Эталонное соединение	507,252	175,100	56	10	25	14
дексаметазон	393,171	373,000	96	10	13	10

Примечание: Q1, Q3, DP, EP, CE и CXP в таблице, соответственно, относятся к Q1: исходный ион; Q3: ион продукта; DP: напряжение декластеризации; EP: входное напряжение; CE: энергия столкновения; CXP: выходное напряжение ячейки столкновения.

Результаты, полученные в соответствии с описанными выше экспериментальными стадиями, показаны в Таблице 10 ниже:

Таблица 10

Соединение	р.о.(10 мг/кг)	
	Концентрация лекарственного средства в крови	Площадь под кривой
	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24h} (ч×нг/мл)
Соединение 1	833	2369
Соединение 4	1450	4671
Соединение 5	1400	6727
Соединение 7	736	2846
Соединение 16	936	3666
Соединение 20	514	1996
Соединение 56	548	2014
Соединение 71	657	1947
Эталонное соединение	350	1590

В таблице 10, р.о. относится к пероральному введению.

Из таблицы 10 можно видеть, что, все соединения в таблице показали лучшие метаболические свойства, по сравнению с эталонным соединением. Содержащееся количество AUC_{0-24h} и максимальная концентрация лекарственного средства в крови $C_{\max}$ были значительно большими, чем для эталонного соединения, таких как соединение 1, соединение 4, соединение 5, соединение 7, соединение 16, соединение 20, соединение 56 и соединение 71.

Пример D: PK/PD NOD-SCID мыши

Данный эксперимент проводили, когда фармакологический эксперимент *in vivo* проводили введением через желудочный зонд, при этом образцы крови и образцы опухоли отбирали в разные моменты времени для определения концентрации лекарственного средства в крови и концентрации лекарственного средства в опухолях.

- (1) способ введения: введение через желудочный зонд;
- (2) дозировка: 50 мг/кг при введении через желудочный зонд;
- (3) Момент времени отбора образца:

Момент времени отбора образцов крови: моменты времени отбора образцов соединения 4 и эталонного соединения были перед введением за 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч. Образцы отбирали у трех мышей для каждого момента времени отбора образца;

Момент времени отбора образцов опухоли: моменты времени отбора образцов соединения 4 и эталонного соединения были через 4 ч, 6 ч. Образцы отбирали у трех мышей для каждого момента времени отбора образца;

- (4) Сбор образцов крови: 200 мкл глазничной крови собирали в момент времени отбора образца для каждого образца крови. После антикоагуляции гепарином кровь

центрифугировали при 5500 об/мин в течение 10 минут. Отбирали 60 мкл супернатанта и помещали в холодильник при -80°C для ожидания тестирования.

Сбор образца опухоли: отбирали 200-300 мг каждой опухолевой ткани. Отмечали вес опухоли, быстро замораживали в жидком азоте и помещали в холодильник при -80°C для ожидания тестирования.

РК детекция:

Обработка образцов опухоли: чистую воду добавляли в образец опухоли в зависимости от соотношения 1 мг:3 мл между массой образца опухоли и объемом чистой воды, и затем ее гомогенизировали. Гомогенат хранили при температуре от -90°C до -60°C, пока образец не был проанализирован. После добавления 5 мкл ацетонитрил/вода (об/об=1:1) в 50 мкл гомогената образца опухоли, добавляли 200 мкл ацетонитрила (содержащего 100 нг/мл дексаметазона в качестве внутреннего стандарта или 2 нг/мл верапамила в качестве внутреннего стандарта). После осаждения белка полученную в результате смесь встряхивали в течение 2 минут при 4°C с 4600g, и затем центрифугировали в течение 15 минут, получая супернатант. Отбирали 100 мкл супернатанта и добавляли в 200 мкл деионизированной воды. Анализатор 5500 LC/MS/MS применяли для ввода и анализа пробы после встряхивания для гомогенности. Условия хроматографического разделения и масс-спектрометрического анализа были следующими:

Хроматографическая колонка: Xselect HSS T3 2,5 мкМ (2,1×50 мм) (соединение 4); Phenomenex Kinetex 5 мкМ C₁₈ 100A (2,1×50 мм) (эталонное соединение);

Подвижная фаза А: 5% ацетонитрил и 95% вода (0,1% FA);

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрил и 5% вода (0,1% FA);

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Продолжительность элюирования: 3,00 минут;

Вводимый объем: 2 мкл;

Градиент элюирования показан в таблице 11:

Таблица 11

Время	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	95,0	5,00
0,30	95,0	5,00
1,80	5,00	95,0
2,50	5,00	95,0
2,51	95,0	5,00
3,00	95,0	5,00

Установленные условия масс-спектрометра для масс-спектрометрического анализа показаны в Таблице 12 и Таблице 13 ниже:

Таблица 12

Соединение	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
Эталонное соединение	507,252	175,100	56	10	25	14
дексаметазон	393,171	373,000	96	10	13	10

Таблица 13

Соединение	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
Соединение 4	537,083	175,100	76	10	37	14
верапамил	455,216	165,100	91	10	37	12

Примечание: Q1, Q3, DP, EP, CE и CXP в таблице, соответственно, относятся к Q1: исходный ион; Q3: ион продукта; DP: напряжение декластеризации; EP: входное напряжение; CE: энергия столкновения; CXP: выходное напряжение ячейки столкновения.

Результаты, полученные в соответствии с описанными выше экспериментальными стадиями, показаны в Таблице 14 ниже:

Таблица 14

Соединение	модель	р.о. (50 мг/кг)					Концентрация лекарственного средства в опухоли (нг/г)	
		T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-6h} (ч×нг/мл)	AUC _{Inf} (ч×нг/мл)	4ч	6ч
Эталонное соединение	Нер3В	3,13	1	6203	20193	29081	64,4	44,1
	SNU878	NA	4	5430	20356	NA	3560	1030
Соединение 4	Нер3В	1,48	2	1021	3025	3358	1212	673
	SNU878	2,3	1	1233	3531	4265	2336	1951

В таблице 14 р.о. относится к пероральному введению.

Из таблицы 14 можно видеть: содержание соединения 4 через 6 ч в опухолевой ткани были приблизительно в два раза выше, чем эталонного соединения в SNU878 модели *in vivo*, и содержание соединения 4 через 4 ч или 6 ч в опухолевой ткани было более чем в 15 раз выше, чем эталонного соединения в Нер3В модели *in vivo*. Результат выше показал, что соединение 4 обладает лучшим свойством нацеливания на опухоли.

Пример Е: фармакодинамика *in vivo*

5.1 Реагенты и материалы

Нер3В клеточную линию приобретали у ATCC; среду для культивирования клеток MEM, фетальную бычью сыворотку и трипсин приобретали у Gibco; колбы для клеточных культур приобретали у Greiner; и одноразовую чашку для подсчета клеток и раствор taittinger Blue приобретали у Bio-Rad. Одноразовый стерильный шприц приобретали у Changzhou Jinlong Medical Plastic Instrument Co., Ltd, глазные хирургические ножницы и глазные хирургические щипцы приобретали у Shanghai Medical Instrument (Group) Co., Ltd., и 6-8 недельных мышей NOD-SCID приобретали у Vitalivar.

5.2 Клеточная культура и получение клеточной суспензии

а. Один штамм Нер3В клеток получали из банка клеток и среду MEM (MEM+10% FBS+1% PS) применяли для выделения клеток. Реанимированные клетки помещали в колбу для культивирования клеток (на стенке колбы был указан тип клеток, дата, имя культиватора), колбу для культивирования клеток помещали в CO₂-инкубатор (температура инкубатора была 37°C и концентрация CO₂ в инкубаторе составляла 5%);

б. Когда клетки покрывали примерно 90% дна культуральной колбы, проводили пассаж. Клетки продолжали культивировать в инкубаторе с CO₂ после пассажа. Вышеупомянутый способ повторяли до тех пор, пока количество клеток не удовлетворяло требованиям фармакодинамики *in vivo*;

с. Культивированные клетки собирали и подсчитывали, применяя счетчик клеток BIO-Rad TC20. По результатам подсчета культивированные клетки ресуспендировали в PBS и матричном геле (1:1), получая суспензию клеток (плотность 5×10^7 /мл), и суспензию клеток помещали в ледяной ящик для дальнейшего применения.

5.3 Инокуляция клеток и измерение опухоли

а. Клетки хорошо смешивали перед посевом, и с помощью шприца на 1 мл отбирали 0,5 мл клеточной суспензии и удаляли пузырьки в клеточной суспензии. Шприц с клеточной суспензией помещали на пакет со льдом для дальнейшего применения.

б. Мышей NOD-SCID удерживали левой рукой, и кожу в правой части спины мышей дезинфицировали 75% спиртом. Инокуляцию начинали через 30 секунд.

с. В процессе инокуляции шприц объемом 1 мл находился в правой руке, и суспензию клеток Нер3В инокулировали подкожно в правое плечо правой части спины мыши из расчета 0,1 мл/мышь. В интервале между инокуляциями шприц помещали на пакет со льдом, и мышей инокулировали последовательно.

д. В зависимости от роста опухоли измеряли опухоль, и рассчитывали размер опухоли на 12-15 день после инокуляции.

Расчет объема опухоли: $\text{объем опухоли (мм}^3\text{)} = \text{длина (мм)} \times \text{ширина (мм)} \times \text{ширина (мм)} / 2$

е. Когда опухоли выросли до среднего объема 100-150 мм³, мышей случайным образом делили на две группы в зависимости от размера опухоли и веса мыши. В каждой группе было по 9 мышей, одна была контрольной группой, а другая была группой обработки.

ф. Способ введения был с помощью желудочного зонда, и контрольной группе

вводили 10% ДМСО+90% ddH₂O, и группе обработки соответственно вводили соединение 4 при дозе 15/30/60мг/кг один раз в день, соединение 4 при дозе 15 мг/кг дважды в день, и эталонное соединение при дозе 60 мг/кг один раз в день. Растворителем соединения 4 был 10% ДМСО+90% ddH₂O, и растворителем эталонного соединения была 100% ddH₂O. Опухоли измеряли, и мышей взвешивали дважды в неделю после введения.

g. Эксперимент завершали до тех пор, пока объем опухоли контрольной группы не достиг примерно 1500 мм³.

Результаты ингибирования соединениями опухолей показаны в таблице 15 ниже:

Таблица 15

Группы	TGI%
Соединение 4 15мг/кг BID	96,7
Эталонное соединение 60мг/кг QD	97,7

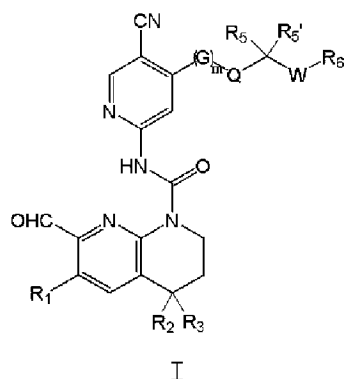
Примечания: TGI (ингибирование роста опухоли)%=(1-вес опухоли группы обработки/вес опухоли контрольной группы)×100%.

QD: один раз в день, BID: дважды в день.

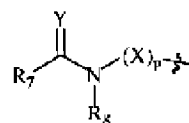
Из таблицы 15 можно видеть, что соединение 4 настоящего изобретения обладает превосходным противоопухолевым эффектом, и эффект 15 мг/кг дважды в день соединения 4 является эквивалентным эффекту 60 мг/кг один раз в день эталонного соединения в модели Нер3В. Соединение 4 давало такую же эффективность по сравнению с эталонным соединением, хотя доза соединения 4 была снижена вдвое. Следовательно, токсичных побочных эффектов являются более слабыми, и безопасность является выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:



R_1 при каждом появлении независимо представляет

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, $-NR_{X1}-$ или $-CR_{X1}R_{X2}-$; и p равен 0, 1, 2 или 3;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{1-6}$ алкила, замещенного 1, 2, или 3 заместителями; $-C_{1-6}$ алкокси или $-C_{1-6}$ алкокси, замещенного 1, 2, или 3 заместителями; причем указанный заместитель при каждом появлении независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкокси;

Y при каждом появлении независимо выбран из O или S;

R_7 при каждом появлении независимо выбран из H, D, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{3-8}$ циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, и R_7 при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил-O- R_{10} , $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил-C(O)OR₁₀, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил-C(O)R₁₁, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил-O-C(O)R₁₁, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил-NR₁₂R₁₃, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

R_8 при каждом появлении независимо выбран из H, D, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-6}$ алкил-C(O)R₁₁, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, и R_8 при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6

членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C_{5-8} арил, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$; или

R_7 и R_8 , вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членный моноциклический гетероциклил, 5-12 членный спироциклический гетероциклил, 5-12 членный конденсированный гетероциклил или 5-12 членный мостиковый гетероциклил, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, $-C_{1-3}$ алкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероарилтио, $-S(O)_tR_9$, $-C_{1-3}$ алкил- $S(O)_tR_9$, $-O-R_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)R_{11}$, $-O-C(O)R_{11}$, $-C_{1-3}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$, $-NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C_{1-3}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$, $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

R_2 и R_3 при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NH₂; -NO₂; -N₃; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{1-6}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; C_{1-6} алкокси; $-C_{1-6}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, $-C_{1-3}$ алкила или $-C_{1-3}$ алкокси; замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-8 членного гетероциклилтио; $-S(O)_tR_9$; C_{1-6} алкил- $S(O)_tR_9$; $-O-R_{10}$; $-C_{1-6}$ алкил- $O-R_{10}$; $-C(O)OR_{10}$; $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR_{10}$; $-C(O)R_{11}$; $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R_{11}$; $-O-C(O)R_{11}$; $-C_{1-6}$ алкил- $O-C(O)R_{11}$; $-NR_{12}R_{13}$; $-C_{1-6}$ алкил- $NR_{12}R_{13}$; $-C(O)NR_{12}R_{13}$; $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR_{12}R_{13}$; $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ или $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

G при каждом появлении независимо выбран из $-CR_{G1}R_{G2}$ -, $-NR_{G1}$ -, -S-, -SO-, -SO₂- или O; m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

Каждый R_{G1} и R_{G2} при каждом появлении независимо выбрано из H; D; $-C_{1-6}$ алкила; $-C_{1-6}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-6}$ алкокси; $-C_{1-6}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси;

Q при каждом появлении независимо выбран из $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q$ - or $-NR_4-(CR_4R_4')_q$ -, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R_4 и R_4' при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; - C_{1-6} алкила; - C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; - C_{1-6} алкокси; - C_{1-6} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; - C_{3-8} циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; C_{3-8} гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель при каждом появлении независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, - C_{1-3} алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют C_{3-8} карбоциклическое кольцо, 3-8 членное гетероциклильное кольцо или 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями;

R_5 и R_5' при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; - C_{1-6} алкила; - C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; - C_{1-6} алкокси; - C_{1-6} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; - C_{3-8} циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, - C_{1-3} алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_5 и R_5' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют - C_{3-8} карбоциклическое кольцо, 3-8 членное гетероциклильное кольцо, 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждый указанный гетероциклил и каждый указанный гетероарил при каждом появлении независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями; или

R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членное ароматическое кольцо, - C_{3-10} карбоцикл, 4-10 членное гетероциклильное кольцо, каждый указанный гетероциклил при каждом появлении независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система при каждом появлении независимо замещена или не замещена одним или более заместителями;

W при каждом появлении независимо выбран из $-(CR_{w1}R_{w2})_n-S-$, $-(CR_{w1}R_{w2})_n-SO-$ или $-(CR_{w1}R_{w2})_n-SO_2-$, n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R_{w1} и R_{w2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; - C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; - C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; - C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероциклила; 4 членного гетероциклила; 5 членного гетероциклила; 6 членного гетероциклила или 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; и причем указанный заместитель при каждом появлении независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I,

-OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

R₆ при каждом появлении независимо выбран из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -C₁₋₃алкила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃алкокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃алкил-COO-C₁₋₃алкила; -C₃₋₆циклоалкила или -C₃₋₆циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; и причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

Q и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4-6 членное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо независимо замещено или не замещено одним или более заместителями, и гетероциклическое кольцо независимо необязательно содержит 1, 2, или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

R₄ и R₆ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-8 членный моноциклический гетероцикл, 5-10 членный спироциклический гетероцикл, 5-10 членный конденсированный гетероцикл, 5-10 членный мостиковый гетероцикл или 5-10 членное гетероарильное кольцо, и каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

R₅ и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4-6 членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2, или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси;

Каждый R₉ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероцикла, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, амино, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

Каждый R₁₀ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₁₀ арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃алкила, замещенного гидроксидом;

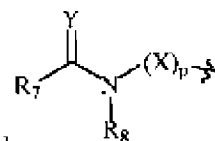
Каждый R₁₁ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксидом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксидом;

R₁₂ и R₁₃ при каждом появлении независимо выбраны H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋

4алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₅₋₁₀ арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила или C₁₋₃алканоила;

t при каждом появлении независимо выбран из 0, 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:



R₁ при каждом появлении независимо представляет собой ¹ ;

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, -NR_{X1}- или -CR_{X1}R_{X2}-; и p равен 0, 1 или 2;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; C₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси;

Y при каждом появлении независимо выбран из O или S;

R₇ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₅циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, и гетероциклил независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и R₇ при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

R₈ при каждом появлении независимо выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -C₃₋₆циклоалкила или 3-8 членного гетероциклила, R₈ независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, -C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀; или

R₇ и R₈, вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены,

образуют 5-7 членный моноциклический гетероциклил, 5-10 членный спироциклический гетероциклил, 5-10 членный конденсированный гетероциклил или 5-10 членный мостиковый гетероциклил, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)_tR₉, -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -C₁₋₃алкил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R₇ и R₈, каждый R₉ независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, amino, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

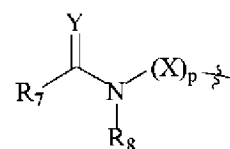
В R₇ и R₈, каждый R₁₀ независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₁₀арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃ алкила, замещенного гидроксидом;

В R₇ и R₈, каждый R₁₁ независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксидом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксидом;

В R₇ и R₈, R₁₂ и R₁₃ соответственно независимо выбраны из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного -C₅₋₁₀арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила или -C₁₋₃алканоида;

t равен 0, 1 или 2.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1 или 2, где:



R₁ при каждом появлении независимо представляет собой

X при каждом появлении независимо выбран из отсутствия, O, -NR_{X1}- или -CR_{X1}R_{X2}-; и p равен 0 или 1;

R_{X1} и R_{X2} при каждом появлении независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; метила; этила; пропила; изопропила; C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси или C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3

заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси;

Y при каждом появлении независимо представляет O;

R₇ при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 3 членного гетероциклила, 4 членного гетероциклила, 5 членного гетероциклила, 6 членного гетероциклила, 7 членного гетероциклила, 8 членного гетероциклила, и каждый указанный гетероциклил независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и R₇ при каждом появлении независимо замещен или не замещен заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, C₁₋₃алкила, замещенного галогеном, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)_tR₉, -метил-S(O)_tR₉, -этил-S(O)_tR₉, -пропил-S(O)_tR₉, изопропил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -метил-O-R₁₀, -этил-O-R₁₀, -пропил-O-R₁₀, -изопропил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -метил-C(O)OR₁₀, -этил-C(O)OR₁₀, -пропил-C(O)OR₁₀, -изопропил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -метил-C(O)R₁₁, -этил-C(O)R₁₁, -пропил-C(O)R₁₁, -изопропил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -метил-O-C(O)R₁₁, -этил-O-C(O)R₁₁, -пропил-O-C(O)R₁₁, -изопропил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -метил-NR₁₂R₁₃, -этил-NR₁₂R₁₃, -пропил-NR₁₂R₁₃, -изопропил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -метил-C(O)NR₁₂R₁₃, -этил-C(O)NR₁₂R₁₃, -пропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -изопропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

R₈ при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C(O)R₁₁, -метил-C(O)R₁₁, -этил-C(O)R₁₁, -пропил-C(O)R₁₁, -изопропил -C(O)R₁₁, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 3 членного гетероциклила, 4 членного гетероциклила, 5 членного гетероциклила, 6 членного гетероциклила, 7 членного гетероциклила, 8 членного гетероциклила, и указанный гетероциклил независимо необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и R₈ независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арил, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)_tR₉, -метил-S(O)_tR₉, -этил-S(O)_tR₉, -пропил-S(O)_tR₉, изопропил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -метил-O-R₁₀, -этил-O-R₁₀, -пропил-O-R₁₀, -изопропил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -метил-C(O)OR₁₀, -этил-C(O)OR₁₀, -пропил-C(O)OR₁₀, -изопропил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -метил-C(O)R₁₁, -этил-C(O)R₁₁, -пропил-C(O)R₁₁, -

изопропил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -метил-O-C(O)R₁₁, -этил-O-C(O)R₁₁, -пропил-O-C(O)R₁₁, -изопропил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -метил-NR₁₂R₁₃, -этил -NR₁₂R₁₃, -пропил-NR₁₂R₁₃, -изопропил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -метил-C(O)NR₁₂R₁₃, -этил-C(O)NR₁₂R₁₃, -пропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -изопропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀; или

R₇ и R₈, вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членный моноциклический гетероцикл, 6 членный моноциклический гетероцикл, 7 членный моноциклический гетероцикл, 5 членный спироциклический гетероцикл, 6 членный спироциклический гетероцикл, 7 членный спироциклический гетероцикл, 8 членный спироциклический гетероцикл, 9 членный спироциклический гетероцикл, 10 членный спироциклический гетероцикл, 5 членный конденсированный гетероцикл, 6 членный конденсированный гетероцикл, 7 членный конденсированный гетероцикл, 8 членный конденсированный гетероцикл, 9 членный конденсированный гетероцикл, 10 членный конденсированный гетероцикл, 5 членный мостиковый гетероцикл, 6 членный мостиковый гетероцикл, 7 членный мостиковый гетероцикл, 8 членный мостиковый гетероцикл, 9 членный мостиковый гетероцикл или 10 членный мостиковый гетероцикл, каждая указанная кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероцикла, 3-6 членного гетероциклокси, 3-6 членного гетероциклтио, C₅₋₈ арил, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклтио, -S(O)_tR₉, -метил-S(O)_tR₉, -этил-S(O)_tR₉, -пропил-S(O)_tR₉, -изопропил-S(O)_tR₉, -O-R₁₀, -метил-O-R₁₀, -этил-O-R₁₀, -пропил-O-R₁₀, -изопропил-O-R₁₀, -C(O)OR₁₀, -метил-C(O)OR₁₀, -этил-C(O)OR₁₀, -пропил-C(O)OR₁₀, -изопропил-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₁, -метил-C(O)R₁₁, -этил-C(O)R₁₁, -пропил-C(O)R₁₁, -изопропил-C(O)R₁₁, -O-C(O)R₁₁, -метил-O-C(O)R₁₁, -этил-O-C(O)R₁₁, -пропил-O-C(O)R₁₁, -изопропил-O-C(O)R₁₁, -NR₁₂R₁₃, -метил-NR₁₂R₁₃, -этил-NR₁₂R₁₃, -пропил-NR₁₂R₁₃, -изопропил-NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -метил-C(O)NR₁₂R₁₃, -этил-C(O)NR₁₂R₁₃, -пропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -изопропил-C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R₇ и R₈, каждый R₉ независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, -C₁₋₃алкилC₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероцикла, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, amino, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

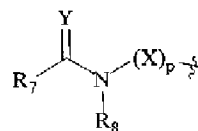
В R₇ и R₈, каждый R₁₀ независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, -C₁₋₃алкилC₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₁₀арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃алкила, замещенного гидроксидом;

В R_7 и R_8 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, C_{3-6} членного циклоалкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилом, или C_{1-3} алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_7 и R_8 , R_{12} и R_{13} соответственно независимо выбраны из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкокси C_{1-3} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкил C_{1-3} алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного C_{5-10} арила, замещенного или незамещенного 5-10 членного гетероарила или $-C_{1-3}$ алкиламида;

t равен 0, 1 или 2.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-3, где:



R_1 при каждом появлении независимо представляет ;

X при каждом появлении независимо выбран из $-CH_2-$, $-CHD-$, $-CD_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CHF-$, $-CHBr-$ или $-CH(OH)-$; и p равен 0 или 1;

Y при каждом появлении независимо представляет O;

R_7 при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, диоксолана, азациклобутила, пиперидила, пиперазинила, оксопиперазинила, оксопиперидила, тетрагидрофуранила, тетрагидроимидазолила, тетрагидротиазолила, тетрагидрооксазолила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила или оксадиазола, R_7 при каждом появлении независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6 членного гетероцикла, 3-6 членного гетероциклокси, 3-6 членного гетероциклтио, C_{5-8} арила, C_{5-8} арилокси, C_{5-8} арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклтио, $-S(O)H$, $-S(O)CH_3$, -метил- $S(O)H$, -метил- $S(O)CH_3$, -этил- $S(O)H$, -этил- $S(O)CH_3$, -пропил- $S(O)H$, -пропил- $S(O)CH_3$, -изопропил- $S(O)H$, -изопропил- $S(O)CH_3$, -метил-OH, -метил-OCH₃, -этил-OH, -этил-OCH₃, -пропил-OH, -пропил-OCH₃, -изопропил-OH, -изопропил-OCH₃, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, -метил- $C(O)OH$, -метил- $C(O)OCH_3$, -этил- $C(O)OH$, -этил- $C(O)OCH_3$, -пропил- $C(O)OH$, -пропил- $C(O)OCH_3$, -изопропил- $C(O)OH$, -изопропил- $C(O)OCH_3$, $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, -метил- $C(O)H$, -метил- $C(O)CH_3$, -этил- $C(O)H$, -этил- $C(O)CH_3$, -пропил- $C(O)H$, -пропил- $C(O)CH_3$, -изопропил- $C(O)H$, -изопропил- $C(O)CH_3$, $-O-C(O)H$, $-O-C(O)CH_3$, -метил-O- $C(O)H$, -метил-O- $C(O)CH_3$, -этил-O- $C(O)H$, -этил-O- $C(O)CH_3$, -пропил-O- $C(O)H$, -пропил-O- $C(O)CH_3$, -

изопропил-O-C(O)H, -изопропил-O-C(O)CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -метил-NH₂, -метил-N(CH₃)₂, -этил-NH₂, -этил-N(CH₃)₂, -пропил-NH₂, -пропил-N(CH₃)₂, -изопропил-NH₂, -изопропил-N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -метил-C(O)NH₂, -метил-C(O)N(CH₃)₂, -этил-C(O)NH₂, -этил-C(O)N(CH₃)₂, -пропил-C(O)NH₂, -пропил-C(O)N(CH₃)₂, -изопропил-C(O)NH₂, -изопропил-C(O)N(CH₃)₂, -NH-C(O)H или -NH-C(O)OH;

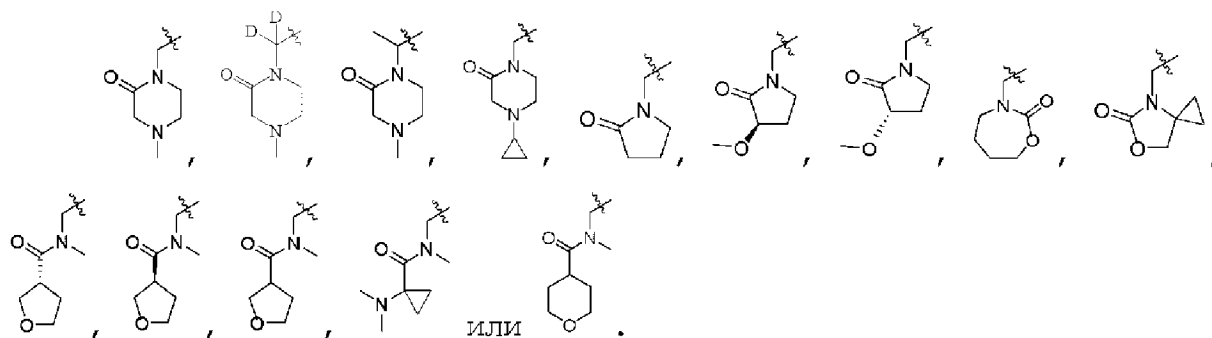
R₈ при каждом появлении независимо выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C(O)H, -метил-C(O)H, -этил-C(O)H, -пропил-C(O)H, -изопропил-C(O)H, -C(O)-метила, -метил-C(O)-метила, -этил-C(O)-метила, -пропокси-C(O)-метила, -изопропокси-C(O)-метила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, 3 членного гетероциклила, 4 членного гетероциклила, 5 членного гетероциклила, 6 членного гетероциклила, 7 членного гетероциклила, 8 членного гетероциклила, и указанный гетероциклил независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и R₈ независимо замещен или не замещен одним или более заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -SH, -CN, -NO₂, -N₃, метила, этила, пропила, изопропила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6 членного гетероциклила, 3-6 членного гетероциклилокси, 3-6 членного гетероциклилтио, C₅₋₈ арил, C₅₋₈арилокси, C₅₋₈арилтио, 5-8 членного гетероарильного кольца, 5-8 членного гетероарилокси, 5-8 членного гетероциклилтио, -S(O)H, -S(O)CH₃, -метил-S(O)H, -метил-S(O)CH₃, -этил-S(O)H, -этил-S(O)CH₃, -пропил-S(O)H, -пропил-S(O)CH₃, -изопропил-S(O)H, -изопропил-S(O)CH₃, -метил-OH, -метил-OCH₃, -этил-OH, -этил-OCH₃, -пропил-OH, -пропил-OCH₃, -изопропил-OH, -изопропил-OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -метил-C(O)OH, -метил-C(O)OCH₃, -этил-C(O)OH, -этил-C(O)OCH₃, -пропил-C(O)OH, -пропил-C(O)OCH₃, -изопропил-C(O)OH, -изопропил-C(O)OCH₃, -C(O)H, -C(O)CH₃, -метил-C(O)H, -метил-C(O)CH₃, -этил-C(O)H, -этил-C(O)CH₃, -пропил-C(O)H, -пропил-C(O)CH₃, -изопропил-C(O)H, -изопропил-C(O)CH₃, -O-C(O)H, -O-C(O)CH₃, -метил-O-C(O)H, -метил-O-C(O)CH₃, -этил-O-C(O)H, -этил-O-C(O)CH₃, -пропил-O-C(O)H, -пропил-O-C(O)CH₃, -изопропил-O-C(O)H, -изопропил-O-C(O)CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -метил-NH₂, -метил-N(CH₃)₂, -этил-NH₂, -этил-N(CH₃)₂, -пропил-NH₂, -пропил-N(CH₃)₂, -изопропил-NH₂, -изопропил-N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -метил-C(O)NH₂, -метил-C(O)N(CH₃)₂, -этил-C(O)NH₂, -этил-C(O)N(CH₃)₂, -пропил-C(O)NH₂, -пропил-C(O)N(CH₃)₂, -изопропил-C(O)NH₂, -изопропил-C(O)N(CH₃)₂, -NH-C(O)H или -NH-C(O)OH;

R₇ и R₈, вместе с углеродом и азотом, с которым они соответственно соединены, образуют диоксалановое, азетидиновое, пиперидиновое, пиперазановое, оксопиперазановое, оксопиперидановое, тетрагидрофурановое, тетрагидроимидазольное, тетрагидротиазольное, тетрагидрооксазольное, тетрагидропирановое, тетрагидропиррольное, азапентиловое, морфолинильное, тиоморфолинильное кольцо, 7-членное оксазацикло или 7-членное оксазацикლოსпиро, каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями, выбранными из D, -F; -Cl; -Br; -I; -OH; оксо; =O; -SH; -CN; -NO₂; -N₃; метила; этила;

пропила; изопропила; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; C₂₋₄алкенила; C₂₋₄алкинила; C₁₋₃алкила, замещенного галогеном; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; пиперазинила; пиперазинила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, или 3-6 членного гетероциклилокси; 3-6 членного гетероциклилтио; C₅₋₈ арила, C₅₋₈арилокси; C₅₋₈арилтио; 5-8 членного гетероарильного кольца; 5-8 членного гетероарилокси; 5-8 членного гетероциклилтио; -S(O)H; -S(O)CH₃; -метил-S(O)H; -метил-S(O)CH₃; -этил-S(O)H; -этил-S(O)CH₃; -пропил-S(O)H; -пропил-S(O)CH₃; -изопропил-S(O)H; -изопропил-S(O)CH₃; -метил-OH; -метил-OCH₃; -этил-OH; -этил-OCH₃; -пропил-OH; -пропил-OCH₃; -изопропил-OH; -изопропил-OCH₃; -C(O)OH; -C(O)OCH₃; -метил-C(O)OH; -метил-C(O)OCH₃; -этил-C(O)OH; -этил-C(O)OCH₃; -пропил-C(O)OH; -пропил-C(O)OCH₃; -изопропил-C(O)OH; -изопропил-C(O)OCH₃; -C(O)H; -C(O)CH₃; -метил-C(O)H; -метил-C(O)CH₃; -этил-C(O)H; -этил-C(O)CH₃; -пропил-C(O)H; -пропил-C(O)CH₃; -изопропил-C(O)H; -изопропил-C(O)CH₃; -O-C(O)H; -O-C(O)CH₃; -метил-O-C(O)H; -метил-O-C(O)CH₃; -этил-O-C(O)H; -этил-O-C(O)CH₃; -пропил-O-C(O)H; -пропил-O-C(O)CH₃; -изопропил-O-C(O)H; -изопропил-O-C(O)CH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -метил-NH₂; -метил-N(CH₃)₂; -этил-NH₂; -этил-N(CH₃)₂; -пропил-NH₂; -пропил-N(CH₃)₂; -изопропил-NH₂; -изопропил-N(CH₃)₂; -C(O)NH₂; -C(O)N(CH₃)₂; -метил-C(O)NH₂; -метил-C(O)N(CH₃)₂; -этил-C(O)NH₂; -этил-C(O)N(CH₃)₂; -пропил-C(O)NH₂; -пропил-C(O)N(CH₃)₂; -изопропил-C(O)NH₂; -изопропил-C(O)N(CH₃)₂; -NH-C(O)H или -NH-C(O)OH.

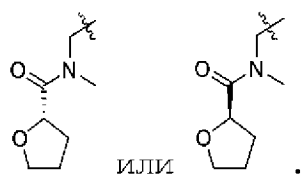
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где:

R₁ выбран из:



6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-4, где:

R₁ выбран из:



7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-6, где:

R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NH₂; -NO₂; -N₃; -C₁₋₃алкила; -C₁₋₃алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; -C₁₋₃алкокси; C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила; замещенного или незамещенного C₃₋₆гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; -S(O)_tR₉; -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉; -O-R₁₀; -C₁₋₃алкил-O-R₁₀; -C(O)OR₁₀; -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀; -C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁; -O-C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁; -NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃; -C(O)NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃; -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R_2 и R_3 , каждый R_9 независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₂₋₄алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила, фенила, п-метилфенила, amino, -NH-C₁₋₃алкила, -N(C₁₋₃алкил)₂ или C₁₋₃алкиламида;

В R_2 и R_3 , каждый R_{10} независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₅₋₈ арила, C₁₋₃галогеналкила или C₁₋₃ алкила, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкокси, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкила, замещенного гидроксилом, или C₁₋₃алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{12} и R_{13} соответственно независимо необязательно выбран из H, D, -C₁₋₃алкила, -C₁₋₃алкил C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкокси C₁₋₃алкила, -C₃₋₆циклоалкил C₁₋₃алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₅₋₈ арила, замещенного или незамещенного 5-8 членного гетероарила или C₁₋₃алканоида;

t равен 0,1 или 2.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-7, где:

R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; -NO₂; -N₃; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила; замещенного или незамещенного C₃₋₆ гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; -S(O)_tR₉; -C₁₋₃алкил-S(O)_tR₉; -O-R₁₀; -C₁₋₃алкил-O-R₁₀; -C(O)OR₁₀; -C₁₋₃алкил-C(O)OR₁₀; -C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-C(O)R₁₁; -O-C(O)R₁₁; -C₁₋₃алкил-O-C(O)R₁₁; -NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-NR₁₂R₁₃; -C(O)NR₁₂R₁₃; -C₁₋₃алкил-C(O)NR₁₂R₁₃; -N(R₁₂)-C(O)R₁₁ или -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀;

В R_2 и R_3 , каждый R_9 независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{2-4}$ алкенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила, фенила, п-метилфенила, amino, $-NH-C_{1-3}$ алкила, $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$ или C_{1-3} алкиламида;

В R_2 и R_3 , каждый R_{10} независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, $-C_{5-8}$ арила, C_{1-3} галогеналкила или C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{11} независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, $-C_{3-6}$ циклоалкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкила, замещенного гидроксилом, или C_{1-3} алкокси, замещенного гидроксилом;

В R_2 и R_3 , каждый R_{12} и R_{13} соответственно независимо необязательно выбран из H, D, метила, этила, пропила, изопропила, $-C_{1-3}$ алкил C_{1-3} алкокси, $-C_{1-3}$ алкокси C_{1-3} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкил C_{1-3} алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, замещенного или незамещенного C_{5-8} арила, замещенного или незамещенного 5-8 членного гетероарила или C_{1-3} алканоида;

t равен 0 или 1.

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-8, где:

R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -SH; -CN; $-NO_2$; $-N_3$; метила; этила; пропила; изопропила; $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; метокси, этокси, пропокси, изопропокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклила; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилокси; замещенного или незамещенного 3-6 членного гетероциклилтио; $-S(O)H$; $-S(O)CH_3$; -метил- $S(O)H$; -метил- $S(O)CH_3$; -этил- $S(O)H$; -этил- $S(O)CH_3$; -пропил- $S(O)H$; -пропил- $S(O)CH_3$; -изопропил- $S(O)H$; -изопропил- $S(O)CH_3$; -метил-OH; -метил-OCH₃; -этил-OH; -этил-OCH₃; -пропил-OH; -пропил-OCH₃; -изопропил-OH; -изопропил-OCH₃; $-C(O)OH$; $-C(O)OCH_3$; -метил- $C(O)OH$; -метил- $C(O)OCH_3$; -этил- $C(O)OH$; -этил- $C(O)OCH_3$; -пропил- $C(O)OH$; -пропил- $C(O)OCH_3$; -изопропил- $C(O)OH$; -изопропил- $C(O)OCH_3$; $-C(O)H$; $-C(O)CH_3$; -метил- $C(O)H$; -метил- $C(O)CH_3$; -этил- $C(O)H$; -этил- $C(O)CH_3$; -пропил- $C(O)H$; -пропил- $C(O)CH_3$; -изопропил- $C(O)H$; -изопропил- $C(O)CH_3$; $-O-C(O)H$; $-O-C(O)CH_3$; -метил-O- $C(O)H$; -метил-O- $C(O)CH_3$; -этил-O- $C(O)H$; -этил-O- $C(O)CH_3$; -пропил-O- $C(O)H$; -пропил-O- $C(O)CH_3$; -изопропил-O- $C(O)H$; -изопропил-O- $C(O)CH_3$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; -метил- NH_2 ; -метил- $N(CH_3)_2$; -этил- NH_2 ; -этил- $N(CH_3)_2$; -пропил- NH_2 ; -пропил- $N(CH_3)_2$; -изопропил-

NH_2 ; -изопропил- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; -метил- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; -метил- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; -этил- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; -этил- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; -пропил- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; -пропил- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; -изопропил- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; -изопропил- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ или $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-9, где:

R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H, D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-10, где:

R_2 и R_3 соответственно независимо выбраны из H, D, -F или метила.

12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-11, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$ -, $-\text{NR}_{\text{G1}}$ -, -S-, -SO-, $-\text{SO}_2$ - или O; m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбран из H, D, $-\text{C}_{1-3}$ алкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, $-\text{C}_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси.

13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-12, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$ -, $-\text{NR}_{\text{G1}}$ -, -S-, -SO-, $-\text{SO}_2$ - или O; m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбрано из H; D; $-\text{C}_{1-3}$ алкила; $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; или $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-13, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$ -, $-\text{NR}_{\text{G1}}$ -, -S-, -SO-, $-\text{SO}_2$ - или O; m равен 0, 1, 2, или 3;

каждый R_{G1} и R_{G2} независимо выбрано из H; D; метила; этила; пропила; изопропила; $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси, этокси, пропокси; изопропокси; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому

из пунктов 1-14, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHD}-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ или O; m равен 0, 1 или 2.

16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-15, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHD}-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ или O; m равен 0 или 1.

17. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-16, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$ или O; m равен 0 или 1.

18. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-17, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$ или O; m равен 1.

19. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-18, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$; m равен 0 или 1.

20. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-19, где:

G при каждом появлении независимо выбран из $-\text{NH}-$; m равен 1.

21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-20, где:

m равен 0.

22. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-21, где:

Q при каждом появлении независимо выбран из $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-6}$ алкила; C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-6}$ алкокси; C_{1-6} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, -COOH, $-\text{C}_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-\text{C}_{3-8}$ карбоциклическое кольцо, $-\text{3-8}$ членное гетероциклическое кольцо или $-\text{5-10}$ членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

23. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-22, где:

Q представляет собой $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-\text{C}_{1-6}$ алкила; C_{1-6} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-\text{C}_{1-6}$ алкокси; C_{1-6} алкокси, замещенного 1,

2 или 3 заместителями; $-C_{3-8}$ циклоалкила; C_{3-8} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-8 членного гетероциклила; 3-8 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-8}$ карбоциклическое кольцо, $-3-8$ членное гетероциклильное кольцо или $-5-10$ членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

24. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-23, где:

Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$ или $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклильное кольцо или $5-8$ членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

25. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-24, где:

Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклильное кольцо или $5-8$ членное гетероарильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

26. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-25, где:

Q представляет собой $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1,

2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-C_{1-3}$ алкила или C_{1-3} алкокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклильное кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

27. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-26, где:

Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$ или $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклильное кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклильное кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

28. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-27, где:

Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-OH$; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, $-3-6$ членное гетероциклильное кольцо или $-5-8$ членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклильное кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не

замещена одним или более заместителями.

29. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-28, где:

Q представляет собой $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; $-C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{1-3}$ алкокси; C_{1-3} алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; $-C_{3-6}$ циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют $-C_{3-6}$ карбоциклическое кольцо, 3-6 членное гетероциклическое кольцо или 5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями.

30. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-29, где:

Q представляет собой $-CR_4R_4'-(CR_4R_4')_q-$ или $-NR_4-(CR_4R_4')_q-$, и q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; $-C_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; или $-C_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; или 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклическое кольцо; 4 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероциклическое кольцо; 6 членное гетероциклическое кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанное каждое карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклическое кольцо и гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

31. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-30, где:

Q представляет собой $-\text{CR}_4\text{R}_4'-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклильное кольцо; 4 членное гетероциклильное кольцо; 5 членное гетероциклильное кольцо; 6 членное гетероциклильное кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклильное кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждое указанное карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклильное кольцо, каждое гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

32. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-31, где:

Q представляет собой $-\text{NR}_4-(\text{CR}_4\text{R}_4')_q-$;

Оба R_4 и R_4' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; $-\text{C}_{1-3}$ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_4 и R_4' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо; 4 членное карбоциклическое кольцо; 5 членное карбоциклическое кольцо; 6 членное карбоциклическое кольцо; 3 членное гетероциклильное кольцо; 4 членное гетероциклильное кольцо; 5 членное гетероциклильное кольцо; 6 членное гетероциклильное кольцо; 5 членное гетероарильное кольцо; 6 членное гетероарильное кольцо; 7 членное гетероарильное кольцо; 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклильное кольцо и гетероарильное

кольцо независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанное каждое карбоциклическое кольцо, каждое гетероциклическое кольцо, и каждое гетероарильное кольцо независимо замещено или не замещено 1, 2 или 3 заместителями.

33. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-32, где:

Оба R_5 и R_5' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -C₁₋₃ алкила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₁₋₃алкокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -C₃₋₆циклоалкила; -C₃₋₆циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3-6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, галогена, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или

R_5 и R_5' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют -C₃₋₆ карбоциклическое кольцо, 3-6 членное гетероциклическое кольцо, 5-8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо обязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена одним или более заместителями; или

R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5-10 членное ароматическое кольцо, -C₃₋₈ карбоциклическое кольцо, 4-8 членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный гетероциклил независимо обязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо обязательно замещена или не замещена одним или более заместителями.

34. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-33, где:

Оба R_5 и R_5' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероциклила; 4 членного гетероциклила; 5 членного гетероциклила; 6 членного гетероциклила; 3-6 членного гетероциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; каждый указанный гетероциклил независимо обязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из N, O или S; причем указанный заместитель независимо обязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R_5 и R_5' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 3 членное

гетероциклическое кольцо, 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо или 8 членное гетероарильное кольцо, указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями; или

R₄ и R₅ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членное ароматическое кольцо, 6 членное ароматическое кольцо, 7 членное ароматическое кольцо, 8 членное ароматическое кольцо, 9 членное ароматическое кольцо, 10 членное ароматическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 7 членное карбоциклическое кольцо, 8 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 7 членное гетероциклическое кольцо, 8 членное гетероциклическое кольцо, каждый гетероциклический независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями.

35. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-34, где:

Оба R₅ и R₅' независимо выбраны из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆циклоалкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; 3 членного гетероцикла; 4 членного гетероцикла; 5 членного гетероцикла; 6 членного гетероцикла; 3-6 членного гетероцикла, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; каждый указанный гетероциклический независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₅ и R₅' вместе с углеродом, с которым они оба соединены, образуют 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, 3 членное гетероциклическое кольцо, 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо; указанное каждое гетероциклическое кольцо и каждое гетероарильное кольцо независимо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая кольцевая система независимо замещена или не

замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, оксо, =O, -NH₂, -CN, -COOH, -NO₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

R₄ и R₅ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют бензол, нафталин, 3 членное карбоциклическое кольцо, 4 членное карбоциклическое кольцо, 5 членное карбоциклическое кольцо, 6 членное карбоциклическое кольцо, пиперидиновое, пиперазиновое, оксипиперазиновое, оксипиперидиновое, тетрагидрофурановое, тетрагидроимидазольное, тетрагидротиазольное, тетрагидрооксазольное, тетрагидропирановое, тетрагидропиррольное или азапентильное кольцо, и каждая кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, NH₂, -CN, -COOH, -NO₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

36. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-35, где:

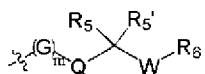
R₆ при каждом появлении независимо выбран из H; D; -F; -Cl; -Br; -I; метила; этила; пропила; изопропила; -C₁₋₃ алкила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C₁₋₃алкокси, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; -метил-COO-метила; -этил-COO-этила; -пропил-COO-пропила; -изопропил-COO-изопропила; циклопропила; циклобутила; циклопентила; циклогексила; -C₃₋₆ карбоциклила, замещенного 1, 2 или 3 заместителями; причем указанный заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или

Q и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо или 7 членное гетероциклическое кольцо, указанное гетероциклическое кольцо независимо замещено или не замещено одним или более заместителями, указанное гетероциклическое кольцо независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, указанный каждый заместитель независимо необязательно выбран из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NH₂, -NO₂, -COOH, -C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси; или R₄ и R₆ вместе с атомом, с которым они соответственно соединены, образуют 5 членный моноциклический гетероциклический, 6 членный моноциклический гетероциклический, 7 членный моноциклический гетероциклический, 8 членный моноциклический гетероциклический, 5 членный спироциклический гетероциклический, 6 членный спироциклический гетероциклический, 7 членный спироциклический гетероциклический, 8 членный спироциклический гетероциклический, 9 членный спироциклический гетероциклический, 10 членный спироциклический гетероциклический, 5 членный конденсированный гетероциклический, 6 членный конденсированный гетероциклический, 7 членный конденсированный гетероциклический, 8 членный конденсированный гетероциклический, 9 членный конденсированный гетероциклический, 10 членный конденсированный гетероциклический, 5 членный мостиковый гетероциклический, 6 членный мостиковый гетероциклический, 7 членный мостиковый гетероциклический, 8 членный

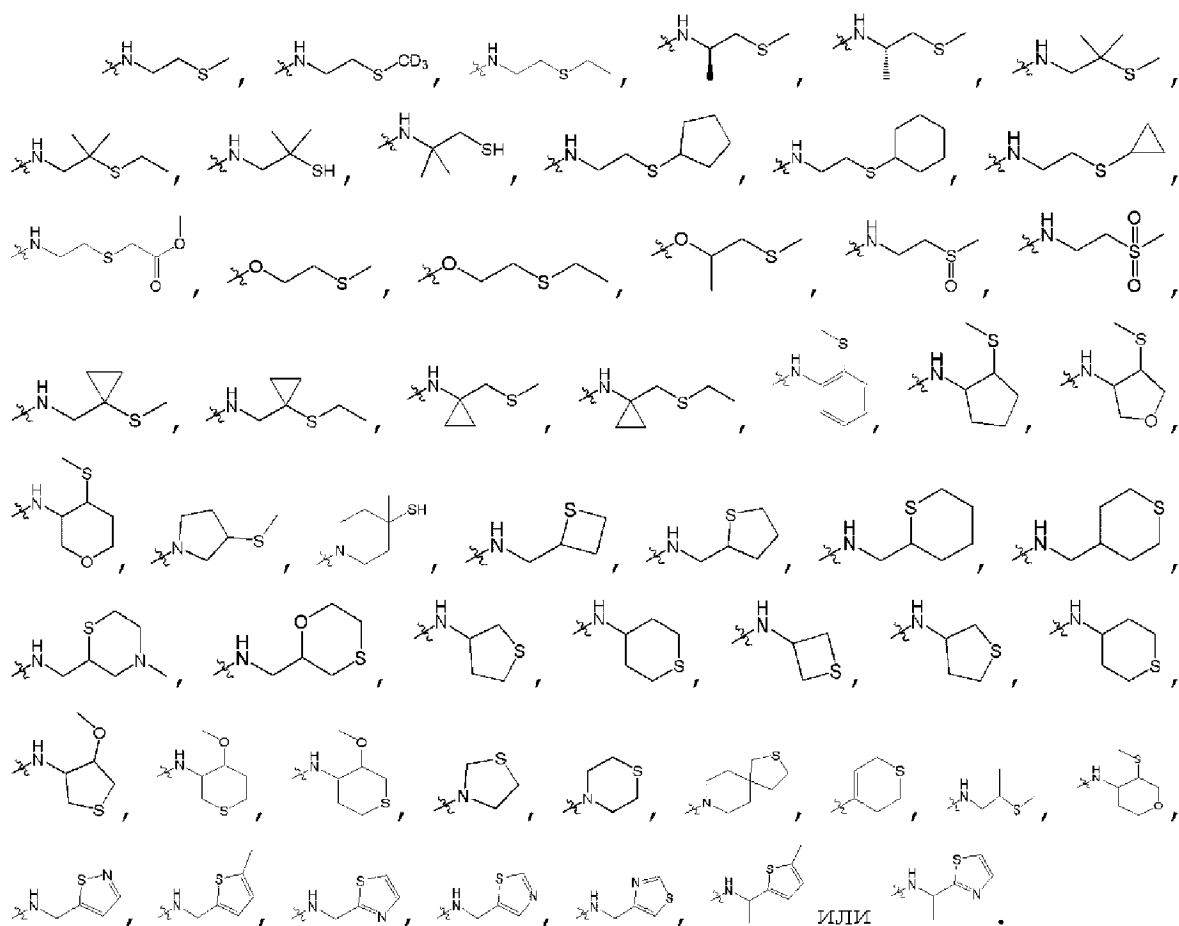
мостиковый гетероцикл, 9 членный мостиковый гетероцикл, 10 членный мостиковый гетероцикл, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо, 9 членное гетероарильное кольцо или 10 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, которые выбраны из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, -C₁-залкила или -C₁-залкокси; или

R₅ и R₆, вместе с углеродом и W, с которыми они соответственно соединены, образуют 4 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероциклическое кольцо, 6 членное гетероциклическое кольцо, 5 членное гетероарильное кольцо, 6 членное гетероарильное кольцо, 7 членное гетероарильное кольцо, 8 членное гетероарильное кольцо, каждая кольцевая система независимо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и каждая указанная кольцевая система независимо замещена или не замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, оксо, =O, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

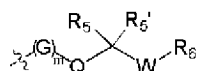
37. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-36, где:



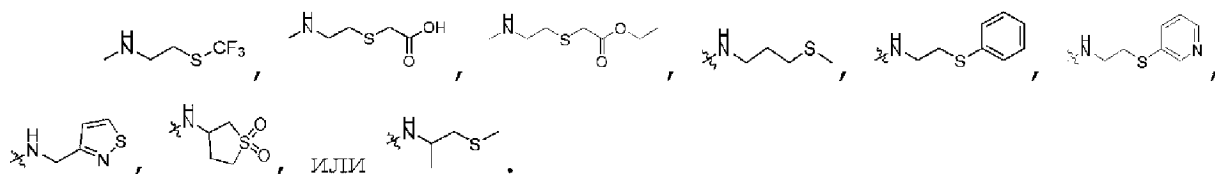
выбран из:



38. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-36, где:



выбран из:



39. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-38, где:

соединение выбрано из:

1.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
2.	N-(5-циано-4-(2-(метилтио)этокси)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
3.	N-(5-циано-4-тиоморфолинопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
4.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-

	метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
5.	N-(5-циано-4-((тетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
6.	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
7.	N-(5-Циано-4-(((R)-1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-(((R)-3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
8.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
9.	N-(5-циано-4-((2-метил-2-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
10.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)фенил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
11.	(S)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
12.	N-(5-циано-4-((2-(циклогексилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
13.	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((3-метокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
14.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((5-оксо-6-окса-4-азаспиро[2,4]гептан-4-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
15.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((4-циклопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
16.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксо-1,3-

	оксазепан-3-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
17.	N-(5-циано-4-((2-(этилтио)-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
18.	N-(5-Циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
19.	N-(5-Циано-4-((2-((метил-d3)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
20.	N-(5-циано-4-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
21.	N-(5-Циано-4-(тиазолидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
22.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)-пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
23.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
24.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-6-((1-(диметиламино)-N-метилциклопропане-1-карбоксамидо)метил)-7-формил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
25.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-4,4-d2-1(2H)-карбоксамида;
26.	N-(5-циано-4-((2-(циклопропилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
27.	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфинил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
28.	N-(5-циано-4-((2-(циклопентилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;

29.	Метил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетата;
30.	N-(5-Циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-4,4-диметил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
31.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил-d2)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
32.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-(1-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)этил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
33.	N-(5-циано-4-(((тетрагидротиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
34.	N-(5-циано-4-((тиетан-2-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
35.	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2H-тиопиран-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
36.	N-(5-циано-4-(1-тия-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
37.	N-(5-циано-4-(((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
38.	N-(5-циано-4-(((4-метилтиоморфолин-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
39.	N-(4-(((1,4-оксатиан-2-ил)метил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
40.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)циклопентил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
41.	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-

	формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
42.	N-(5-циано-4-(3-(метилтио)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
43.	N-(5-циано-4-(((1-(метилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
44.	N-(5-циано-4-((1-((метилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
45.	N-(5-циано-4-((4-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
46.	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
47.	N-(5-циано-4-(тиетан-3-ил-амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
48.	N-(5-циано-4-(((1-(этилтио)циклопропил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
49.	N-(5-циано-4-((1-((этилтио)метил)циклопропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
50.	N-(5-Циано-4-((4-метокситетрагидротиофен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
51.	N-(5-Циано-4-((4-метокситетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
52.	N-(5-Циано-4-((3-метокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;

53.	N-(5-циано-4-(2-(этилтио)этокси)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
54.	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)оху)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
55.	N-(5-Циано-4-((тиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
56.	N-(5-Циано-4-((тиазол-2-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
57.	N-(5-Циано-4-((изотиазол-5-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
58.	N-(5-Циано-4-(((5-метилтиофен-2-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
59.	N-(5-Циано-4-((тиазол-4-илметил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
60.	N-(5-циано-4-((1-(тиазол-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
61.	N-(5-циано-4-((1-(5-метилтиофен-2-ил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
62.	N-(5-циано-4-((2-(этилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
63.	N-(5-циано-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
64.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
65.	(R)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
66.	(S)-N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-

	1(2H)-карбоксамид;
67.	N-(5-циано-4-((2-(метилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((N-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
68.	N-(5-циано-4-((1-меркапто-2-метилпропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
69.	N-(5-циано-4-(4-меркапто-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
70.	N-(5-циано-4-((2-меркапто-2-метилпропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид; или
71.	N-(5-циано-4-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид.

40. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-38, где: соединение выбрано из:

72.	N-(5-циано-4-((2-((трифторметил)тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
73.	2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)уксусной кислоты;
74.	N-(5-циано-4-((3-(метилтио)пропил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
75.	N-(5-циано-4-((1,1-диоксидотетрагидротифен-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
76.	N-(5-циано-4-((2-(фенилтио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
77.	N-(5-циано-4-((2-(пиридин-3-ил-тио)этил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамид;
78.	N-(5-циано-4-((изотиазол-3-ил-метил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-

	2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
79.	N-(5-циано-4-(((2R)-1-(метилсульфинил)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
80.	(R)-N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((2-оксо-1,3-оксазепан-3-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида;
81.	Этил-2-((2-((5-циано-2-(7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)этил)тио)ацетата;
82.	N-(5-циано-4-((1-(метилтио)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида; или
83.	N-(5-циано-4-(((2R)-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-формил-6-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксамида.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-40, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

42. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-40 или фармацевтической композиции по п. 40 в получении лекарственного средства лечения, предотвращения или предупредительных мероприятий заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4.

43. Применение по п. 42, где заболевания или состояния, опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

44. Применение по пункту 42 или 43, где заболевания, опосредованные активностью FGFR4, выбраны из одного или более из следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.

45. Способ лечения, предотвращения или предупредительных мероприятий заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-40 или фармацевтической композиции по п. 41.

46. Способ по п. 45, где заболевания или состояния, опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

47. Способ по п. 45 или 46, где заболевания, опосредованные активностью FGFR4,

выбраны из одного или более следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-40, или фармацевтическая композиция по п. 41 для применения в лечении, предотвращении или предупредительных мероприятиях заболеваний или состояний, опосредованных активностью FGFR4.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 48, где заболевания или состояния, опосредованные активностью FGFR4, представляют собой рак и/или метастаз рака.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 49, где заболевания, опосредованные активностью FGFR4, выбраны из одного или более следующих заболеваний: рака печени, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака простаты, рака яичников, рака легких, рака груди, колоректального рака, рабдомиомы и их комбинаций.