



УКРАЇНА

(19) UA  
(51) МПК

(11) 112061

(13) C2

C07D 213/82 (2006.01)  
C07D 295/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 471/10 (2006.01)  
A61K 31/4427 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2013 02459****(22)** Дата подання заявки: **29.07.2011****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.07.2016****(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/368,928****(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.07.2010****(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей про заявку: **25.06.2013, Бюл.№ 12****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2016, Бюл.№ 14****(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/US2011/046019, 29.07.2011**

**(56)** DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16.07.2003, CAS Registry Numbers 548781-09-5, 548779-43-7, 548468-29-7, 548456-28-6, 548451-66-7, 548440-29-5, 548437-90-7, 547724-15-2, 547712-96-9, 546118-92-7, 546092-83-5, 546092-74-4, 546082-00-2  
WO 2009/132136 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; YU JIAXIN [US]; HONG HUI [US]; DARWISH) 29.10.2009  
US 2010/190802 A1 (DARWISH IHAB S [US] et al.) 29.07.2010  
WO 2009/026204 A1 (IRM LLC [US]; CHIANELLI DONATELLA [US]; MOLTENI VALENTINA [US]; LI XIA), 26.02.2009

**(72)** Винахідник(и):  
**Гофф Дейн (US),  
Пейан Дональд (US),  
Сінгх Раджіндер (US),  
Шо Саймон (US),  
Керролл Девід (US),  
Хітосі Ясуміті (US)**

**(73)** Власник(и):  
**РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,  
1180 Veterans Boulevard, South San  
Francisco, CA 94080, United States of  
America (US)**

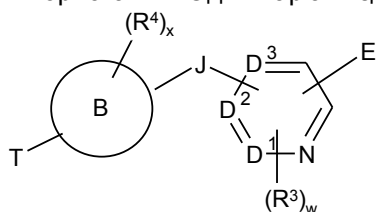
**(74)** Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.  
№115**

**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Ian J. S. Fairlamb et al.: "Alkoxy- and amidocarbonylation of functionalised aryl and heteroaryl halides catalysed by a Bedford palladacycle and dpfp: a comparison with the primary Pd(ii) precursors (PhCN)2PdCl2 and Pd(OAc)2", DALTON TRANSACTIONS, no.8, 01.01.2007, p. 859  
GUO Z. et al.: "A novel method for the mild and selective amidation of diesters and the amidation of monoesters", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 10, 04.03.2001, pages 1843-1845  
WO 2005/014571 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BAILEY JAMES MATTHEW [GB]; BRUTON GORDON [GB]), 17.02.2005  
EP 1932834 A1 (GENETICS COMPANY INC [CH]), 18.06.2008  
EP 1669350 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]), 14.06.2006  
GEORGE GUANGZHONG WU et al.: "Novel 2,2-Bipyridine Ligand for Palladium-Catalyzed Regioselective Carbonylation", ORGANIC LETTERS, vol. 1, no. 5, 01.09.1999, pages 745-747

UA 112061 C2

**(54) АКТИВУЮЧІ АМРК ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ****(57) Реферат:**

Розкриті заміщені піридинові сполуки, а також фармацевтичні композиції і способи використання. Один варіант здійснення являє собою сполуку, яка характеризується структурою



де значення E, J, T, позначеної "B" кільцевої системи, T, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, w і x описані в даному документі. Відповідно до визначених варіантів здійснення, розкрита в даному документі сполука активує метаболічний шлях АМРК і може бути використана для лікування пов'язаних з метаболізмом порушень і станів.

## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

По даній заявці заявляється пріоритет відповідно до раніше поданої попередньої заявки на отримання патенту США № 61/368928, поданої 29 липня 2010 року, яка включена в цей документ у всій своїй повноті за допомогою посилання.

## 5 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Галузь техніки

Загалом, розкриття даного винаходу стосується сполук, фармацевтичних композицій і способів використання сполук і композицій, які містять їх. Зокрема, розкриття даного винаходу стосується певних заміщених піридинових сполук і їх фармацевтичних композицій, і способів лікування і профілактики метаболічних порушень, таких як цукровий діабет II типу, атеросклероз і серцево-судинне захворювання, з використанням певних заміщених піридинових сполук.

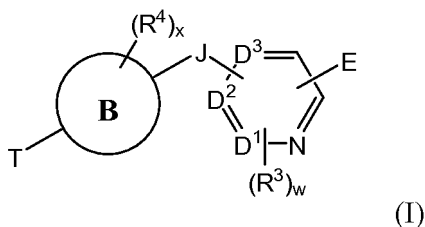
Рівень техніки

5'-АМФ-активована протеїнкіназа (АМРК) добре відома як важливий сенсор і регулятор клітинного енергетичного гомеостазу. Будучи мультисубстратним ферментом, АМРК регулює цілий ряд метаболічних процесів, таких як транспорт глюкози, гліколіз і метаболізм ліпідів. Вона діє як сенсор клітинного енергетичного гомеостазу і активується у відповідь на дію деяких гормонів і м'язове скорочення, а також на внутрішньоклітинні сигнали метаболічного стресу, такі як навантаження, ішемія, гіпоксія і дефіцит поживних речовин. При активації АМРК запускає катаболічні шляхи обміну речовин (такі як окислення жирних кислот і гліколіз) і "вимикає" метаболічні шляхи з витратами АТФ <http://shkatulochka.kiev.ua/category/soles-ikony/> (такі як ліпогенез). Активація метаболічного шляху АМРК поліпшує чутливість до інсуліну за допомогою прямої стимуляції засвоєння глюкози в адипоцитах і м'язах і за допомогою збільшення окислення жирних кислот в печінці і м'язах, що приводить до зниження рівнів циркулюючих жирних кислот і зниження внутрішньоклітинного змісту тригліцеридів. Більше того, активація метаболічного шляху АМРК знижує концентрацію глікогена за допомогою зменшення активності глікогенсинтази. Активація метаболічного шляху АМРК також відіграє захисну роль проти запалення і атеросклерозу. Вона придушує експресію молекул адгезії в клітинах ендотелію судин і продукцію цитокінів макрофагами, ініціюючи тим самим запальні процеси, які виникають на ранніх фазах атеросклерозу.

Необхідні сполуки, фармацевтичні композиції і способи їх використання для лікування хворобливих станів, при яких активація АМРК є корисною, таких як цукровий діабет II типу, атеросклероз і серцево-судинне захворювання.

## КОРОТКИЙ ОПИС ДАНОГО ВІНАХОДУ

У цьому документі розкриті сполуки, які характеризуються структурною формулою (I)



і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і N-оксиди (і їх сольвати і гідрати), в яких:

0 або 1 з D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> і D<sup>3</sup> являє собою N, а інші незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>;

E являє собою -R<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> або -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>2</sup>, де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca, або R<sup>1</sup> являє собою H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), і R<sup>2</sup> являє собою -C(O)Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Cak або -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Hca;

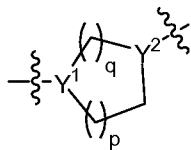
кожний R<sup>3</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN;

w дорівнює 0, 1, 2 або 3;

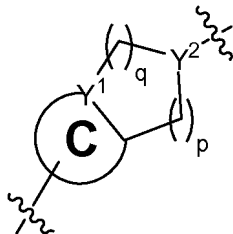
кожний R<sup>4</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>4</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо, і два R<sup>4</sup> на різних атомах вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням містка -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>алкілен)-;

x дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

Я відсутній або являє собою  $-C(O)-$ ,  $-NR^{13}$ ,  $-NR^{13}C(O)-$  або  $-C(O)NR^{13}$ , де  $R^{13}$  вибирають з  $-H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ; позначена "В" кільцева система відсутня або являє собою арилен, гетероарилен,

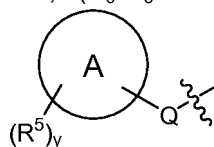


- 5  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює



1, 2, 3, 4, 5 або 6, або  $Y^1$  являє собою N або C, і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, позначена "С" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен, р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

- 10 Т являє собою H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})-R^{23}$ , де  $R^{23}$  являє собою Het або Ar, і де один або декілька несуміжних атомів вуглецю алкілу необов'язково замінені  $-O-$  або  $-S-$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$  або



- 15  $Q$  являє собою  $-O-(C_0-C_3\text{алкіл})-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-L-$  або  $(C_0-C_3\text{алкіл})-$ , де кожний атом вуглецю в  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-$  необов'язково і незалежно заміщений одним або двома  $R^{16}$ ; позначена "А" кільцева система являє собою гетероарил, арил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожний  $R^5$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Ar$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Het$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Cak$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Hsa$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галогену,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-NO_2$  і  $-CN$ ; і у дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

- 20 де кожний L незалежно вибирають з  $-NR^9C(O)O^-$ ,  $-OC(O)NR^9$ ,  $-NR^9C(O)-NR^9$ ,  $-NR^9C(O)S-$ ,  $-SC(O)NR^9$ ,  $-NR^9C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^9$ ,  $-NR^9C(S)O-$ ,  $-OC(S)NR^9$ ,  $-NR^9C(S)-NR^9$ ,  $-NR^9C(S)S-$ ,  $-SC(S)NR^9$ ,  $-NR^9C(S)-$ ,  $-C(S)NR^9$ ,  $-SC(O)NR^9$ ,  $-NR^9C(S)-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-OC(S)-$ ,  $-C(O)S-$ ,  $-SC(O)-$ ,  $-C(S)S-$ ,  $-SC(S)-$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-SC(O)O^-$ ,  $-OC(O)S-$ ,  $-SC(S)O-$ ,  $-OC(S)S-$ ,  $-NR^9C(NR^2)NR^9$ ,  $-NR^9SO_2-$ ,  $-SO_2NR^9$  і  $-NR^9SO_2NR^9$ ;

- 25 кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Ar$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Het$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Cak$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-Hsa$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ;

- 30 кожний  $R^9$  незалежно вибирають з  $-H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,

кожний Ar являє собою необов'язково заміщений арил,

кожний Het являє собою необов'язково заміщений гетероарил,

кожний Cak являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл,

кожний Hsa являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл і

- 35 кожний алкіл є необов'язково заміщеним.

У цьому документі також розкриті фармацевтичні композиції. Приклади таких композицій включають композиції, які містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, і розкриті в даному документі сполуку, фармацевтично прийнятну сіль, проліки або N-оксид (або сольват або гідрат).

- 40 Згідно з іншим аспектом, розкриття даного винаходу включає способи модулювання метаболізму у суб'єктів. Відповідно, також розкриті способи лікування метаболічних порушень з використанням розкритих в даному документі сполук і фармацевтичних композицій.

Згідно з іншим аспектом, розкриття даного винаходу включає способи модулювання метаболізму сфінголіпідів, наприклад модулювання керамідного шляху передачі сигналів у

5

### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Згідно з одним аспектом, розкриття стосується сполук, які характеризуються структурною формулою (I)



і їх фармацевтично прийнятних солей, проліків і N-оксидів (і їх сольватів і гідратів), в яких 0 або 1 з  $D^1$ ,  $D^2$  і  $D^3$  являють собою N, а інші незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ :

15

20

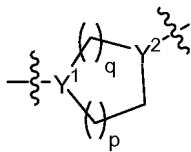
в дорівнює 0, 1, 2 або 3;

25

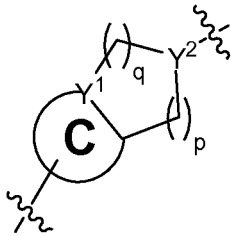
х дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

30

позначена "В" кільцева система відсутня або являє собою арилен, гетероарилен,

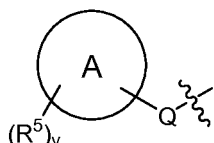


де кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює



35

40



$2R^{10}$  або  $(R^5)_y$ , де Q являє собою -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -L- або (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-, де кожний атом вуглецю -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)- необов'язково і незалежно заміщений одним або двома R<sup>16</sup>; позначена "A" кільцева система являє собою гетероарил, арил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожний R<sup>5</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -N<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub> і -CN; і у дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

де

кожний L незалежно вибирають з -NR<sup>9</sup>C(O)O<sup>-</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(O)-NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(O)S-, -SC(O)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(O)-, -C(O)-NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(S)O-, -OC(S)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(S)-NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(S)S-, -SC(S)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(S)-, -C(S)NR<sup>9</sup>-, -SC(O)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>C(S)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O<sup>-</sup>, -SC(O)O<sup>-</sup>, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR<sup>9</sup>C(NR<sup>2</sup>)NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>- і -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>-,

кожний R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>9</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл) і -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл),

кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають з -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) і -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл),

кожний Ar являє собою необов'язково заміщений арил,

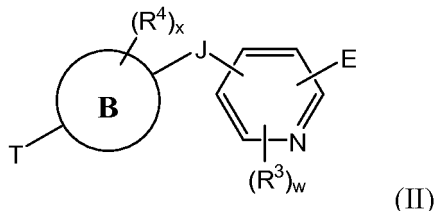
кожний Het являє собою необов'язково заміщений гетероарил,

кожний Cak являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл,

кожний Hca являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл і

кожний алкіл є необов'язково заміщеним.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (II)



(II)

і її фармацевтично прийнятними солями, проліками і N-оксидами (і їх сольватами і гідратами), де

E являє собою -R<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>2</sup>, причому R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca, або R<sup>1</sup> являє собою H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), і R<sup>2</sup> являє собою -C(O)Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Cak або -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-Hca;

кожний R<sup>3</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN;

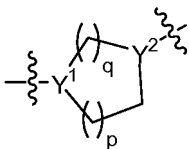
w дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожний R<sup>4</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>4</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо;

x дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

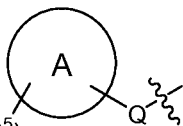
J відсутній або являє собою -C(O)-, -NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)- або -C(O)NR<sup>13</sup>-, де R<sup>13</sup> вибирають з -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) і -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл);

позначена "B" кільцева система відсутня або являє собою арилен, гетероарилен або



, де кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума p і q дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

Т являє собою H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})-R^{23}$ , де  $R^{23}$  являє собою Het або Ar, і де один або декілька несуміжних атомів вуглецю алкілу необов'язково заміщені -O- або -S-,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_0$ .



$_2R^{10}$  або  $(R^5)_y$ , де Q являє собою -O- $(C_0-C_3\text{алкіл})$ -,  $-S(O)_2$ -, -L- або  $(C_0-C_3\text{алкіл})$ -, де кожний атом вуглецю  $-(C_0-C_3\text{алкіл})$ - необов'язково і незалежно заміщений одним або двома  $R^{16}$ ; позначена "A" кільцева система являє собою гетероарил, арил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл; кожний  $R^5$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Ar,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Het,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Cak,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Hca,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -L- $R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $S(O)_0$ - $R^{10}$ , -галогену, - $NO_2$  і -CN; i у дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

де кожний L незалежно вибирають з  $-NR^9C(O)O^-$ ,  $-OC(O)NR^9$ -,  $-NR^9C(O)-NR^9$ -,  $-NR^9C(O)S$ -,  $-SC(O)NR^9$ -,  $-NR^9C(O)$ -,  $-C(O)-NR^9$ -,  $-NR^9C(S)O$ -,  $-OC(S)NR^9$ -,  $-NR^9C(S)-NR^9$ -,  $-NR^9C(S)S$ -,  $-SC(S)NR^9$ -,  $-NR^9C(S)$ -,  $-C(S)NR^9$ -,  $-SC(O)NR^9$ -,  $-NR^9C(S)$ -,  $-S(O)_0$ -,  $-C(O)O$ -,  $-OC(O)$ -,  $-C(S)O$ -,  $-OC(S)$ -,  $-C(O)S$ -,  $-SC(O)$ -,  $-C(S)S$ -,  $-SC(S)$ -,  $-OC(O)O$ -,  $-SC(O)O$ -,  $-OC(O)S$ -,  $-SC(S)O$ -,  $-OC(S)S$ -,  $-NR^9C(NR^2)NR^9$ -,  $-NR^9SO_2$ -,  $-SO_2NR^9$ - і  $-NR^9SO_2NR^9$ -,

кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Ar,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Het,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Cak,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -Hca,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -L- $(C_0-C_6\text{алкіл})$ -,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $NR^9$ - $(C_0-C_6\text{алкіл})$ -,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -O- $(C_0-C_6\text{алкіл})$ -,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ -C(O)- $(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ - $S(O)_0$ - $(C_0-C_6\text{алкіл})$ -,

кожний  $R^9$  незалежно вибирають з -H,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ , кожний Ar являє собою необов'язково заміщений арил, кожний Het являє собою необов'язково заміщений гетероарил, кожний Cak являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, кожний Hca являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл і кожний алкіл є необов'язково заміщеним.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I), сполука не являє собою

5-(4-(4-ціанобензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанобензил)піперидин-4-іл)піколінамід;  
N-(1-(4-ціанобензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід;  
N-(1-(4-ціанобензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід;

(S)-5-(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піролідін-3-іл)піколінамід;  
(S)-5-(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(піридин-4-ілметил)піролідін-3-іл)піколінамід;

(S)-5-(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанобензил)піролідін-3-іл)піколінамід;  
N-(1-(4-хлорбензил)піролідін-3-іл)-5-(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід; або  
5-(4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметил)бензил)піролідін-3-іл)піколінамід.

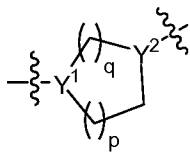
Згідно з одним варіантом здійснення, розкриті в даному документі сполуки не являють собою сполуки, розкриті в Darwish et al., Міжнародна заявка на видачу патенту №PCT/US10/22411, подана 28 січня 2010 року, яка включена у свій повноті в цей документ за допомогою посилання.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище,  $D^1$ ,  $D^2$  і  $D^3$  незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з іншими варіантами здійснення,  $D^1$  являє собою N, а  $D^2$  і  $D^3$  незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з іншими варіантами здійснення,  $D^2$  являє собою N, а  $D^1$  і  $D^3$  незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з

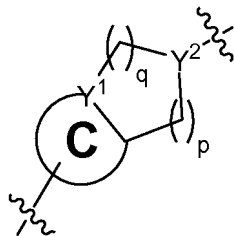
іншими варіантами здійснення,  $D^3$  являє собою N, а  $D^1$  і  $D^2$  незалежно являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ .

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, J являє собою  $-C(O)-$ ,  $-NR^{13}-$ ,  $-NR^{13}C(O)-$  або  $-C(O)NR^{13}-$ , де  $R^{13}$  вибирають з  $-H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ . Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище,  $R^{13}$  являє собою H. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^{13}$  являє собою незаміщений  $(C_1-C_4\text{алкіл})$ . Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, J являє собою  $-C(O)-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою  $-NR^{13}-$  (наприклад,  $-NH-$ ). Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою  $-NR^{13}C(O)-$  (наприклад,  $-NHC(O)-$ ). Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою  $-C(O)NR^{13}-$  (наприклад,  $-C(O)NH-$ ). Згідно з іншими варіантами здійснення, J відсутній.

Згідно з розкритими в даному документі сполуками структурної формули (I) і (II), описаними вище, позначена "B" кільцева система відсутня або являє собою арилен, гетероарилен,



, де кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума p і q дорівнює

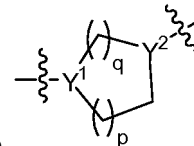


1, 2, 3, 4, 5 або 6; де  $Y^1$  являє собою N або C, і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; позначена "C" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен, p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума p і q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, описаних нижче завідносно структурної формули (IV)), описаних вище, позначена "B" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен. Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою арилен (наприклад, фенілен, такий як 1,4-фенілен). Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою гетероарилен (наприклад, 1H-піразолілен, 1H-1,2,3-триазолілен, піридилен, фуранілен або тієнілен). Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I), описаних вище, позначена "B" кільцева система являє собою моноциклічний арилен або гетероарилен.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, позначена "B" кільцева система відсутня.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної

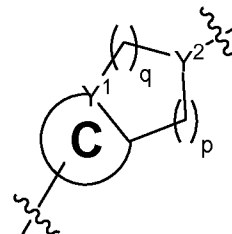


формули (I) і (II), описаних вище, позначена "B" кільцева система являє собою де кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума p і q дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення,  $Y^1$  являє собою N, і  $Y^2$  являє собою C або CH (якщо  $Y^1$  або  $Y^2$  являє собою C, то він заміщений одним з x  $R^4$ .) Згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^1$  являє собою C або CH, і  $Y^2$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^1$  являє собою CF, і  $Y^2$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, p дорівнює 1, і q дорівнює 2. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою піперидин, зв'язаний з фрагментом T через його атом азоту. Згідно з іншим варіантом здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою піперидин, зв'язаний з

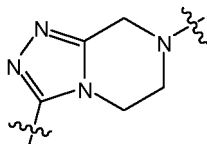


фрагментом J через атом азоту піперидину. Згідно з іншим варіантом здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою піперазин. Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, р дорівнює 1, і q дорівнює 1. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою піролідін, наприклад, зв'язаний з фрагментом J через атом азоту піролідину. Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, р дорівнює 0, і q дорівнює 1. Наприклад, згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою азетидин, наприклад, зв'язаний з фрагментом J через атом азоту азетидину.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної

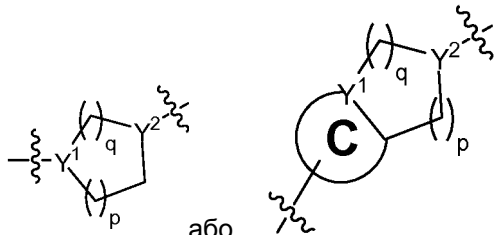


формули (I), описаних вище, позначена "B" кільцева система являє собою де  $Y^1$  являє собою N або C, і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N; позначена "C" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен, р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Наприклад, згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^1$  являє собою N, і  $Y^2$  являє собою C або CH (якщо  $Y^2$  являє собою C, то він може бути заміщений одним з  $x R^4$ .) Згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^1$  являє собою C, і  $Y^2$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, р дорівнює 1, і q дорівнює 2. Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I), описаних вище, р дорівнює 1, і q дорівнює 1. Гетероарилен може являти собою, наприклад, піридин, піразин, піримідин, триазин, пірол, піразол, імідазол або триазол. Згідно з одним прикладом, позначена "B" кільцева система являє собою



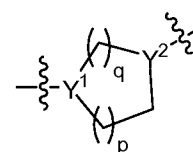
У розкритих в даному документі сполуках структурної формули (I) і (II), описаних вище, число замісників на позначеній "B" кільцевій системі x дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Згідно з одним варіантом здійснення, x дорівнює 0, 1, 2 або 3. Наприклад, згідно з іншими варіантами здійснення, x дорівнює 0. Згідно з іншими варіантами здійснення, x може дорівнювати 1 або 2.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, якщо позначена "B" кільцева система являє собою

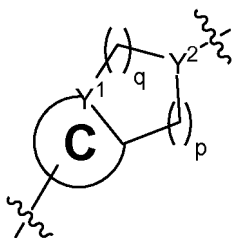


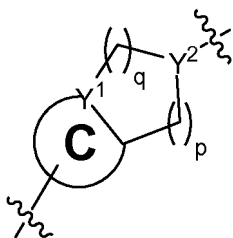
), описаних вище, дві групи  $R^4$  об'єднуються з утворенням оксо. Оксо може бути зв'язаний, наприклад, в  $\alpha$ -положенні з атомом азоту кільцевої системи. Згідно з іншими варіантами здійснення, дві групи  $R^4$  не об'єднуються з утворенням оксо.

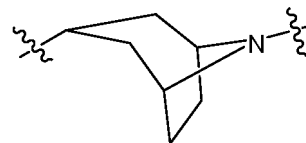
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної

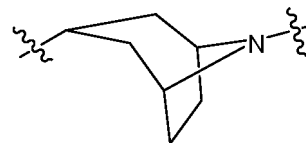


формули (I) і (II) (наприклад, якщо позначена "B" кільцева система являє собою

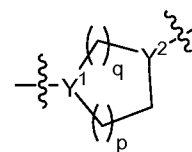


або , описаних вище, дві групи  $R^4$  на різних атомах вуглецю об'єднуються з утворенням містка  $-(C_0-C_4\text{алкілен})-$ . Алкіленовий місток може утворювати біциклічну систему, наприклад, [3.2.1] систему, [3.2.0] систему, [3.1.0] систему, [2.2.2] систему, [2.2.1] систему, [2.1.1] систему, [2.2.0] систему або [2.1.0] систему. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення,

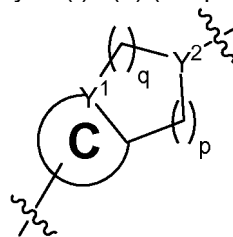


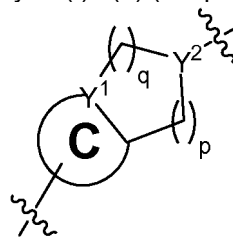
- 5 позначена "В" кільцева система заміщена групами  $R^4$  з утворенням . Згідно з певними варіантами здійснення, місток  $-(C_0-C_4\text{алкілен})-$  є незаміщеним. Згідно з іншими варіантами здійснення, місток заміщений тільки одним або декількома атомами галогену.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної



формули (I) і (II) (наприклад, якщо позначена "В" кільцева система являє собою



- 10 або , описаних вище, два фрагменти  $R^4$  (наприклад, на одному і тому ж атомі вуглецю) являють собою  $(C_1-C_4\text{алкіл})$  (наприклад, метил), як описано нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, якщо  $x$  дорівнює 4, то не всі чотири групи  $R^4$  являють собою  $(C_1-C_6\text{алкіл})$ .

- 15 Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, кожний  $R^4$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галогену, - $NO_2$  і -CN, де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ , - $(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, кожний  $R^4$  являє собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галоген,  $-NO_2$  і -CN, де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $R^4$  незалежно являє собою галоген (наприклад, F, Cl), незаміщений  $(C_1-C_6\text{алкокси})$  (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси), -SH, -S(незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл})$ , -S( $C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ , -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , -NH(незаміщений  $C_1-C_4\text{алкіл})$ , -N(незаміщений  $C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і гетероарил, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , де кожний  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкіл}$ (незаміщений  $C_3-C_8\text{циклоалкіл})$  або  $C_3-C_8\text{гетероциклоалкіл}$ ,

необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і два  $R^4$  необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $R^4$  незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трифторметил, пентафторетил, ацетил,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокси, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , -галоген,  $-NO_2$  або  $-CN$ , і два  $R^4$  необов'язково об'єднуються з утворенням оксо.

У розкритих сполуках структурної формули (I) і (II), описаних вище, E являє собою  $-R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1R^2$  і  $-NR^1C(O)R^2$ , де  $R^1$  і  $R^2$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca, або  $R^1$  являє собою H,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  або  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ; і  $R^2$  являє собою  $-C(O)Hca$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Hca$ . Згідно з певними варіантами здійснення, E являє собою  $-C(O)NR^1R^2$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, E являє собою  $-NR^1R^2$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, E являє собою  $-R^2$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, E являє собою  $-NR^1C(O)R^2$ .

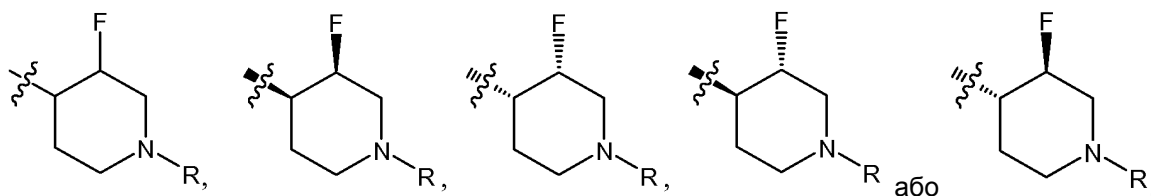
Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище,  $R^1$  являє собою H,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  або  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ; і  $R^2$  являє собою  $-C(O)Hca$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Hca$ . У певних сполуках структурної формули (I), описаних вище,  $R^1$  являє собою H. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^1$  являє собою  $(C_1-C_4\text{алкіл})$ , наприклад, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^1$  являє собою  $-C(O)-O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ , наприклад,  $-C(O)OCH_3$  або  $-C(O)-O$ -трет-бутил. Згідно з певними варіантами здійснення, алкіл  $R^1$  не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, будь-який алкіл  $R^1$  є незаміщеним.

У певних сполуках структурної формули (I) і (II), описаних вище,  $R^2$  являє собою  $-Hca$ . Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклоалкіл. Як приклад такі необов'язково заміщені фрагменти  $R^2$  включають без обмеження  $-(\text{необов'язково заміщений азетидиніл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піролідиніл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піперидиніл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піперазиніл})$  або  $-(\text{необов'язково заміщений азепаніл})$ . Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення,  $R^2$  може являти собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперидиніл})$  або  $-(\text{необов'язково заміщений піролідиніл})$ . Згідно з одним варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперидиніл})$ . Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піролідиніл})$ . Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперазиніл})$ .

Згідно з певними конкретними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений азетидин-3-іл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піперидин-4-іл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піперазин-4-іл})$ ,  $-(\text{необов'язково заміщений піролідин-3-іл})$  або  $-(\text{необов'язково заміщений азепан-4-іл})$ . Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперидин-4-іл})$ . Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піролідин-3-іл})$ . Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперазин-4-іл})$ .

Згідно з певними конкретними варіантами здійснення, якщо  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперидин-4-іл})$ , то він є незаміщеним в своїх 2- і 3-положеннях.

Згідно з іншими варіантами здійснення, якщо  $R^2$  являє собою  $-(\text{необов'язково заміщений піперидин-4-іл})$ , то він є заміщеним F в 3-положенні. Наприклад,  $R^2$  може являти собою



де група R являє собою додатковий замісник, наприклад, як описано нижче. Такі сполуки можуть бути представлені у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки, або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної

формули (I) і (II), описаних вище, описані вище азетидинільні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні і азепанільні фрагменти  $R^2$  є заміщеними, наприклад, в своїх 1-положеннях. Згідно з певними альтернативними варіантами здійснення, вони можуть бути заміщені в своїх 4-положеннях (наприклад, у випадку піперидин-1-ілу) або 3-положеннях (наприклад, у випадку піролідин-5-ілу). Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення,  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ , наприклад,  $-(\text{незаміщений } C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(\text{незаміщений } C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ . Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) необов'язково заміщеним бензилом або необов'язково заміщеним фенілом. Згідно з іншим варіантом здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) бензилом, заміщеним електроноакцепторною групою; або фенілом, заміщеним електроноакцепторною групою. Наприклад, бензил або феніл можуть бути заміщені електроноакцепторною групою, вибраною з групи, яка складається з галогену, ціано,  $-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-C(O)-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(C_0-C_4\text{алкіл})(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-S(O)_2O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $SF_5$ ,  $NO_2$  і  $-C(O)-Hca$ , де  $Hca$  включає атом азоту, з яким зв'язаний  $-C(O)-$ , причому ні алкіл, ні фторалкіл або гетероциклоалкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з іншими варіантами здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) незаміщеним бензилом або незаміщеним фенілом. Згідно з іншими варіантами здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-CH(CH_3)Ar$ ,  $CH(C(O)OCH_3)Ar$  або  $-C(CH_3)_2Ar$ .

Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) необов'язково заміщеним піридинілметилом, необов'язково заміщеним фуранілметилом, необов'язково заміщеним тієнілметилом, необов'язково заміщеним оксазолілметилом або необов'язково заміщеним імідазолілметилом. Наприклад, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  може бути заміщений незаміщеним піридинілметилом, незаміщеним фуранілметилом, незаміщеним тієнілметилом, незаміщеним оксазолілметилом або незаміщеним імідазолілметилом. Згідно з іншими варіантами здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  може бути заміщений піридинілметилом, фуранілметилом, тієнілметилом, оксазолілметилом або імідазолілметилом, заміщеними електроноакцепторною групою, як описано вище.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-L-Ar$  або  $-L-Het$ , де  $Ar$  і  $Het$  може бути, наприклад, такими, як описано вище завідносно  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ . Згідно з одним таким варіантом здійснення,  $L$  являє собою  $-C(O)-NR^9$ , наприклад,  $-C(O)-NH$ . Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I), описаних вище, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-C(O)-O(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-Het$ ,  $-C(O)-Ar$ ,  $-S(O)_2-Het$ ,  $-S(O)_2-Ar$  або  $-S(O)_2-O(C_0-C_6\text{алкіл})$ , де  $Ar$  і  $Het$  може бути, наприклад, такими, як описано вище завідносно  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ . Згідно з одним варіантом здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-C(O)-Het$  або  $-C(O)-Ar$ ; згідно з іншим варіантом здійснення, він заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні)  $-S(O)_2-Het$  або  $-S(O)_2-Ar$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) необов'язково заміщеним бензоїлом (наприклад, заміщеним електроноакцепторною групою, як описано вище); або необов'язково заміщеним нікотинілом, ізонікотинілом або піколїнілом (наприклад, необов'язково заміщеним електроноакцепторною групою, як описано вище). Згідно з іншими варіантами здійснення, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний, піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) незаміщеним бензоїлом; або незаміщеним нікотиноїлом, ізонікотиноїлом або піколїноїлом.

Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, азетидинільний, піролідинільний, піперидинільний,

піперазинільний або азепанільний фрагмент  $R^2$  заміщений (наприклад, в своєму 1-положенні) -  $(C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$ , наприклад,  $-(\text{незаміщений } C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$  (наприклад,  $-CH_2-Cak$ ) або  $-C(O)-Cak$ .

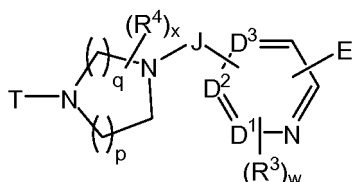
Згідно з одним варіантом здійснення,  $R^2$  не являє собою оксо-заміщений гетероциклоалкіл.  
5 Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^2$  не являє собою тетраметил-заміщений гетероциклоалкіл.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, сполуки, в яких Е являє собою  $-C(O)NR^1R^2$ ), описаних вище,  $R^1$  і  $R^2$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca. Згідно з такими варіантами здійснення, Hca може являти собою, наприклад, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піролідиніл або необов'язково заміщений піперазиніл. Якщо  $R^1$  і  $R^2$  утворюють разом Hca, то він може бути визначений і заміщений, як описаний вище для  $R^2$ , коли він являє собою Hca.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, сполуки, в яких Е являє собою  $-R^2$  або  $-NR^1R^2$ ), описаних вище,  $R^2$  являє собою  $-C(O)Hca$ . Згідно з певними такими варіантами здійснення, Hca пов'язаний з  $-C(O)-$  через атом азоту. Згідно з іншими такими варіантами здійснення, Hca може бути зв'язаний з  $-C(O)-$  через атом вуглецю. Hca може бути визначений і заміщений, наприклад, як описано вище завідносно  $R^2$ , коли він являє собою Hca.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, сполуки, в яких Е являє собою  $-R^2$ ,  $-NR^1R^2$  або  $-C(O)NR^1R^2$ ), описаних вище,  $R^2$  являє собою  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення,  $R^2$  являє собою Ar, де Ar може бути, наприклад, моноциклічним, таким як необов'язково заміщений феніл. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^2$  являє собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})-(\text{необов'язково заміщений феніл})$ , наприклад, необов'язково заміщений бензил. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^2$  являє собою Het, де Het може бути, наприклад, моноциклічним, таким як необов'язково заміщений піридиніл або необов'язково заміщений 1H-піразоліл. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (I) і (II) (наприклад, сполуки, в яких Е являє собою  $-C(O)NR^1R^2$ ), описаних вище,  $R^2$  являє собою  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$ , де Cak може бути, наприклад, моноциклічним, таким як необов'язково заміщений циклогексил. Арил, гетероарил або циклоалкіл в  $R^2$  може бути заміщений, наприклад, як описано вище завідносно  $R^2$ , коли він являє собою Hca. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, арил, гетероарил або циклоалкіл в  $R^2$  заміщений  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ , заміщеними, як описано вище. Згідно з іншими варіантами здійснення, арил, гетероарил або циклоалкіл в  $R^2$  заміщений  $-O-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$  або  $-O-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, арил, гетероарил або циклоалкіл в  $R^2$  заміщений необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, наприклад, морфолін-1-ілом, 4-метилпіперазин-1-ілом або піролідин-1-ілом. Кільцева система фрагмента  $R^2$  може бути заміщена в будь-якому положенні. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, кільце моноциклічного фрагмента  $R^2$  заміщене в 4-положенні, якщо вважати від місця приєднання до центрального піридин, піразину, піридазину або піримідину, або азоту або карбонілу фрагмента Е. Згідно з іншими варіантами здійснення, кільце моноциклічного фрагмента  $R^2$  заміщене в 3-положенні, якщо вважати від місця приєднання до центрального піридин, піразину, піридазину або піримідину, або азоту або карбонілу фрагмента Е.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (III)



(III) ,

в якій Е являє собою  $-R^2$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1R^2$  або  $-NR^1C(O)R^2$ , де  $R^1$  і  $R^2$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca, або  $R^1$  являє собою H,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  або  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ; і  $R^2$  являє собою  $-C(O)Hca$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Ar$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Het$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Cak$  або  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Hca$ . Значення всіх інших змінних такі, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I) і (II). Згідно з певними такими варіантами здійснення, Е являє собою  $R^2$ ,  $-NR^1R^2$  або  $-NR^1C(O)R^2$ . Згідно з певними варіантами здійснення сполук

структурної формули (III), J являє собою -C(O)-.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(III) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), описаних вище, якщо R<sup>2</sup> являє собою Hca (наприклад, піролідин або піперидин), то він заміщений щонайменше одним фтором і додатково

5 необов'язково заміщений, наприклад, як описано нижче. Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (III) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), якщо R<sup>2</sup> являє собою Hca (наприклад, піролідин або піперазин), то він заміщений (наприклад, по атому азоту) -C(O)-R<sup>22</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>22</sup>, -C(O)-Cak, -CH<sub>2</sub>-Cak, -CH(CH<sub>3</sub>)-R<sup>22</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>22</sup>, -CH(C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл))Het, де R<sup>22</sup> являє собою Ar або Het і додаткове необов'язково

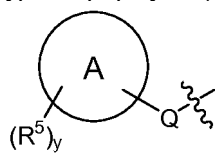
10 заміщений, наприклад, як описано нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(III) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), описаних вище, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, Hca, як описано нижче. Наприклад, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> можуть разом утворювати

15 необов'язково заміщений піперазин або необов'язково заміщений піролідин, як описано нижче. Згідно з іншими варіантами здійснення, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, необов'язково заміщений спіроциклічний гетероциклоалкіл (наприклад, 2,8-діазаспіро[4.5]деканіл), як описано нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(III) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>Hca), описаних вище, T являє собою H, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл) або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), наприклад, як описано нижче. Згідно з іншими варіантами здійснення

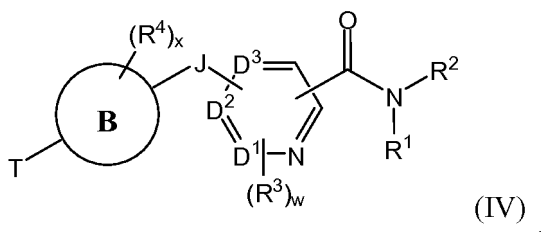
20 сполук структурної формули (III) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>Hca), T являє собою -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>-Het, -Het, -CH<sub>2</sub>-Cak або Hca, наприклад, як описано нижче. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (III) (наприклад, сполуки, в яких E



являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>Hca), T являє собою

25 -S(O)<sub>2</sub>-, наприклад, як описано нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (IV)



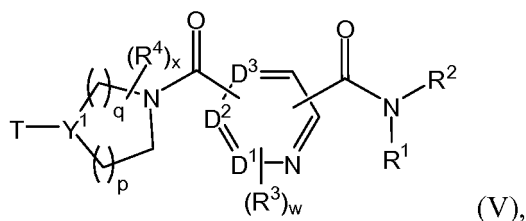
де J відсутній або являє собою -NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)- або -C(O)NR<sup>13</sup>-; і позначена "B" кільцева система являє собою арилен, гетероарилен або відсутня, і значення всіх інших змінних такі, як описано зазастосовно до структурних формул (I)-(III). Наприклад, згідно з певними варіантами

35 здійснення сполук структурної формули (IV), описаних вище, J відсутній. Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою -NR<sup>13</sup>-, наприклад, -NH-. Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою -NR<sup>13</sup>C(O)-, наприклад, -NHC(O)-. Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою арилен, наприклад, фенілен; або гетероарилен, наприклад, 1H-піразолілен, 1H-1,2,3-триазолілен, причому конкретні приклади

40 описані нижче. Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система відсутня, причому конкретні приклади описані нижче. Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (IV) (наприклад, сполуки, в яких E являє собою -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), R<sup>2</sup> являє собою Hca, наприклад піперидиніл, причому конкретні приклади описані нижче.

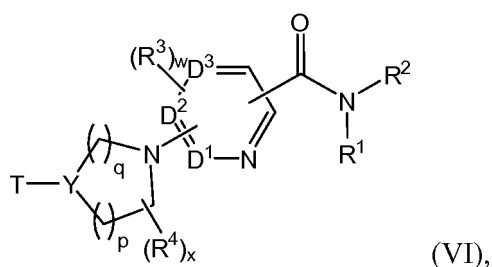
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (V)

45



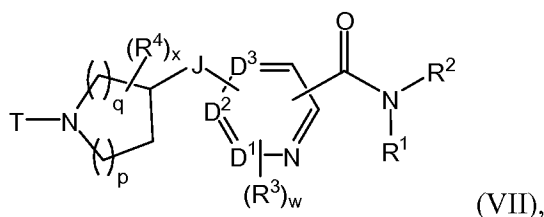
в якій значення змінних такі, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(III). Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (V),  $R^2$  являє собою Hca (наприклад, піролідін або піперидин), наприклад, описаний нижче. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (IV),  $R^2$  являє собою Cak, такий як циклогексил, наприклад, описаний нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (VI)



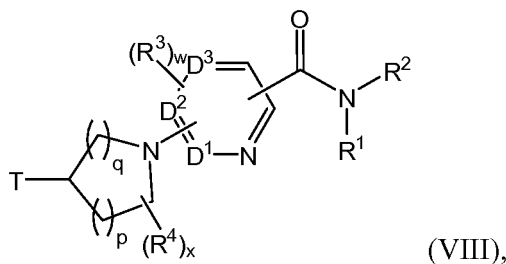
в якій Y являє собою N, C, CF або CH, і значення всіх інших змінних такі, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(III). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CF або CH. Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (VI), p дорівнює 1, і q дорівнює 2. Згідно з іншими варіантами здійснення (наприклад, якщо Y являє собою C, CF або CH), q дорівнює 1, і p дорівнює 1. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (VI),  $R^2$  являє собою Hca, наприклад, піролідін або піперидин.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (VII)



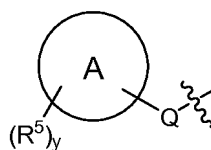
в якій J відсутній або являє собою  $-NR^{13}-$ ,  $-NR^{13}C(O)-$  або  $-C(O)NR^{13}-$ , і значення всіх інших змінних такі, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(III). Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, J являє собою  $-NR^{13}-C(O)-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, J являє собою  $-NR^{13}-$ . Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (VII), p дорівнює 1, і q дорівнює 2. Згідно з іншими варіантами здійснення, q дорівнює 1, і p дорівнює 1. Згідно з іншими варіантами здійснення (наприклад, якщо Y являє собою C, CF або CH), q дорівнює 1, і p дорівнює 0. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (VII),  $R^2$  являє собою Hca, наприклад, піролідін або піперидин, конкретні приклади яких додатково описані нижче.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (I) і (II), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (VIII)



в якій значення змінних такі, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(III). Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (VIII), р дорівнює 1, і q дорівнює 2. Згідно з іншими варіантами здійснення, q дорівнює 1, і р дорівнює 1. Згідно з іншими варіантами здійснення (наприклад, якщо Y являє собою C, CF або CH), q дорівнює 1, і р дорівнює 0. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (VIII), R<sup>2</sup> являє собою Hca.

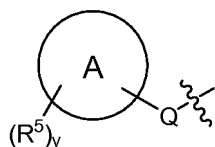
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних



формул (I)-(VIII), описаних вище, T являє собою . Згідно з такими варіантами здійснення, Q являє собою -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-, -S(O)<sub>2</sub>-, L або -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-, де кожний атом вуглецю в (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл) необов'язково і незалежно заміщений одним або двома R<sup>16</sup>, причому кожний R<sup>16</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Cak, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-Hca, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0.2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і необов'язково два R<sup>16</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний R<sup>16</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл) (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0.2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>16</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо, де кожний R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>9</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл) і -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0.2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, в конкретних сполуках, кожний R<sup>16</sup> являє собою -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-S(O)<sub>0.2</sub>R<sup>10</sup>, -галоген, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>16</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо, де кожний R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл)-L-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл)-NR<sup>9</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл) і -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл)-S(O)<sub>0.2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкіл), і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний R<sup>16</sup> незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трифторметил, пентафторетил, ацетил, -NH<sub>2</sub>, -OH, метокси, етоксид, трифторметокси, -SO<sub>2</sub>Me, -галоген, -NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub> або -CN, і два R<sup>16</sup> необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, Q містить, щонайбільше, один R<sup>16</sup> або оксо, заміщений на ньому. Q може являти собою, наприклад, незаміщений -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)- (наприклад, одинарний зв'язок, -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл), що містить як єдиний замісник просту оксогрупу. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(VII), описаних вище, Q являє собою -CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; O; одинарний зв'язок; -S(O)<sub>2</sub>-; -C(O)-; -CHF-; -CH(OH)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- або -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

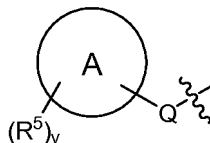
Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних





вище, Т являє собою

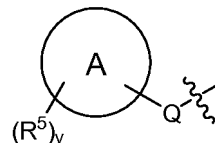
, де Q являє собою  $-\text{C}(\text{O})-$  або  $-\text{S}(\text{O})_2-$ . Згідно з іншими



варіантами здійснення, Т являє собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$  або  $-\text{CHF}-$ .

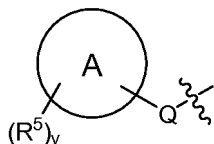
, де Q являє собою  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$  або  $-\text{CHF}-$ .

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(VIII) (наприклад,



- 5 сполуки, в яких Т не зв'язаний з азотом), описаних вище, Т являє собою , де Q являє собою О.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (I)-(VIII) (наприклад, сполуки, в яких позначена "В" кільцева система відсутня), описаних вище, Т являє собою



, де Q являє собою  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкіл})-$ , наприклад,  $-\text{OCH}_2-$  або  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ .

- 10 Число замісників, у, на позначений "А" кільцевій системі дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Наприклад, згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, у дорівнює 0, 1, 2 або 3, наприклад, 1. Згідно з одним варіантом здійснення, у не дорівнює нулю і щонайменше один  $\text{R}^5$  являє собою галоген, ціано,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкіл})(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{NO}_2$  або  $-\text{C}(\text{O})-\text{Hsa}$ , де Hsa містить кільцевий атом азоту, через який він зв'язаний з  $-\text{C}(\text{O})-$ , і де алкіл, галогеналкіл або гетероциклоалкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою.

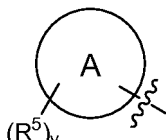
- 20 Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, кожний  $\text{R}^5$  незалежно вибирають з  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{L}-\text{R}^7$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{OR}^{10}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{10}$ , галогену,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{CN}$ , де кожний  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з  $\text{H}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{L}-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{NR}^9(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})$  і  $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{S}(\text{O})_{0.2}-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, кожний  $\text{R}^5$  являє собою  $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{алкіл})-\text{L}-\text{R}^7$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{алкіл})-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{алкіл})-\text{OR}^{10}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{алкіл})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{алкіл})-\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{10}$ , галоген,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{CN}$ , де кожний  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з  $\text{H}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})-\text{L}-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})-\text{NR}^9(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})$  і  $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})-\text{S}(\text{O})_{0.2}-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $\text{R}^5$  незалежно являє собою галоген (наприклад, F, Cl), незаміщений  $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкокси})$  (наприклад, метокси, етокси),  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{N}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{незаміщений } \text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл})$ ,  $-(\text{NH})_{0.1}\text{SO}_2\text{R}^{33}$ ,  $-(\text{NH})_{0.1}\text{COR}^{33}$ , гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілом}$ , і гетероарил, необов'язково заміщений незаміщеним  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілом}$ , де кожний  $\text{R}^{33}$  являє собою незаміщений  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкіл}(\text{незаміщений } \text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкіл})$  або  $\text{C}_3-\text{C}_8\text{гетероциклоалкіл}$ ,

необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Згідно з певними варіантами здійснення кожний  $R^5$  незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трифторметил, пентафторетил, ацетил,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокси, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , -галоген,  $-NO_2$ ,  $N_3$ ,  $-SF_5$  або  $-CN$ .

5 Згідно з одним варіантом здійснення сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, у дорівнює 0. Згідно з іншим варіантом здійснення, у дорівнює 1. Згідно з іншим варіантом здійснення, у дорівнює 2.

У розкритих в даному документі сполуках структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, позначена "A" кільцева система являє собою гетероарил, арил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил. Позначена "A" кільцева система може являти собою, наприклад, моноциклічний арил або гетероарил. Згідно з одним варіантом здійснення, якщо кільцева система "A" являє собою арил, Q являє собою  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-$ , необов'язково заміщений оксо, і необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{16}$ . Наприклад, Q може являти собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})-$  з єдиним заміщенням простим оксо або незаміщеним  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-$ . Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2-$ ; одинарний зв'язок;  $-S(O)_2-$ ;  $-C(O)-$ ; або  $-CH(CH_3)-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-CF-$ ,  $-CH(OH)-$  або  $-C(CH_3)_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-O-$ ,  $-OCH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, позначена "A" кільцева система являє собою моноциклічний арил, наприклад, феніл. Згідно з одним варіантом здійснення, у дорівнює 1, і  $R^5$  приєднаний до фенілу в пара-положенні відносно Q. Згідно з одним варіантом здійснення, у дорівнює 1, і  $R^5$  приєднаний до фенілу в мета-положенні відносно Q. Згідно з іншими варіантами здійснення, у дорівнює 1, і  $R^5$  вибирають з групи, яка складається з галогену, ціано,  $-(C_1-C_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(C_0-C_4\text{алкіл})(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $NO_2$  і  $-C(O)-H_{ca}$ , де  $H_{ca}$  містить кільцевий атом азоту, через який він зв'язаний з  $-C(O)-$ , і де  $(C_0-C_4\text{алкіл})$  або  $(C_1-C_4\text{алкіл})$  не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою.  $R^5$  може являти собою, наприклад,  $-Cl$ ,  $-F$ , ціано,  $-N_3$ ,  $SF_5$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , метокси, трифторметил, дифторметил, дифторметокси або трифторметокси. Згідно з іншим варіантом здійснення,



фрагмент  $(R^5)_y$  являє собою 3,4-дигалогенфеніл, 3,5-дигалогенфеніл, 3-ціан-5-метоксифеніл, 4-ціан-3-галогенфеніл або 3-галоген-4-метоксифеніл.

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, позначена "A" кільцева система являє собою гетероарил. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою піридил, тієніл або фураніл. Згідно з іншим варіантом здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою ізоксазоліл. Згідно з одним варіантом здійснення, якщо кільцева система "A" являє собою гетероарил, Q являє собою  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-$ , необов'язково заміщений оксо, і необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{16}$ . Наприклад, Q може являти собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})-$  з єдиним заміщенням простим оксо або незаміщеним  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-$ . Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-CH_2-$ ; одинарний зв'язок;  $-S(O)_2-$ ;  $-C(O)-$ ; або  $-CH(CH_3)-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-O-$ ,  $-CF-$ ,  $-CH(OH)-$  або  $-C(CH_3)_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою арил або гетероарил, і Q являє собою  $-O-$ ,  $-OCH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук формул (I)-(VIII), описаних вище, позначена "A" кільцева система являє собою гетероциклоалкіл. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система являє собою тетрагідро-2H-піраніл або морфоліно. Згідно з одним таким варіантом здійснення, якщо кільцева система "A" являє собою гетероциклоалкіл, Q являє собою одинарний зв'язок. Згідно з іншим таким варіантом здійснення, Q являє собою  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ . Згідно з іншим таким варіантом здійснення, Q являє собою  $-O-$ ,  $-OCH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

5

10

15

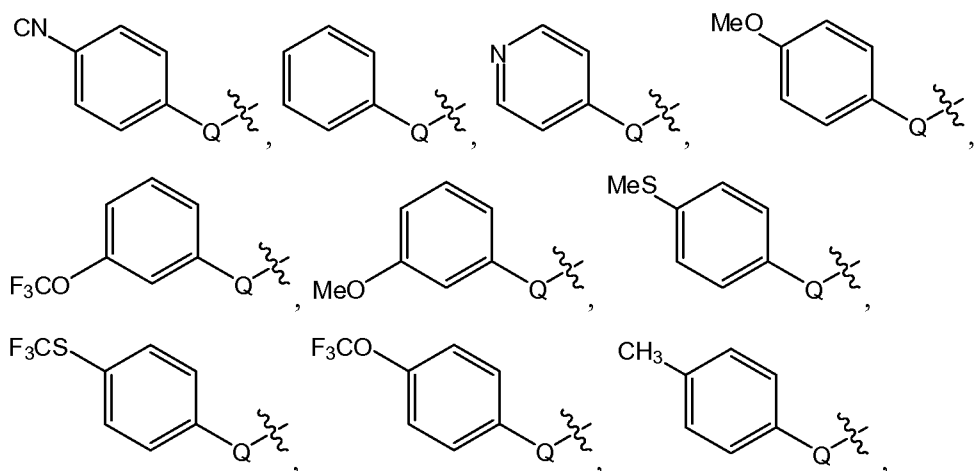
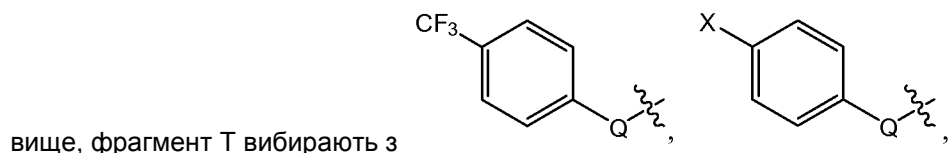
формул (I)-(VIII), описаних вище, фрагмент Т вибирають з групи, яка складається з

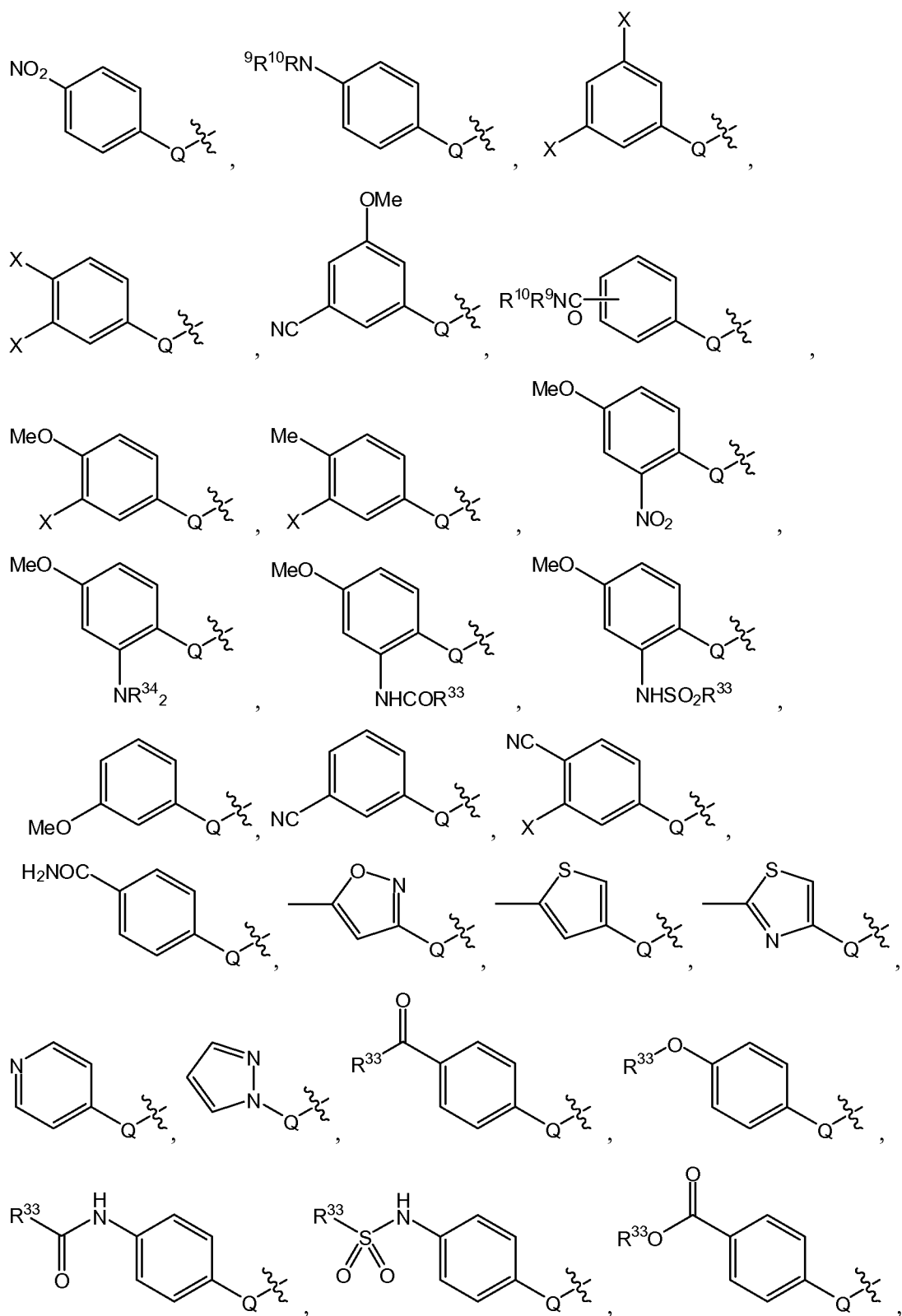


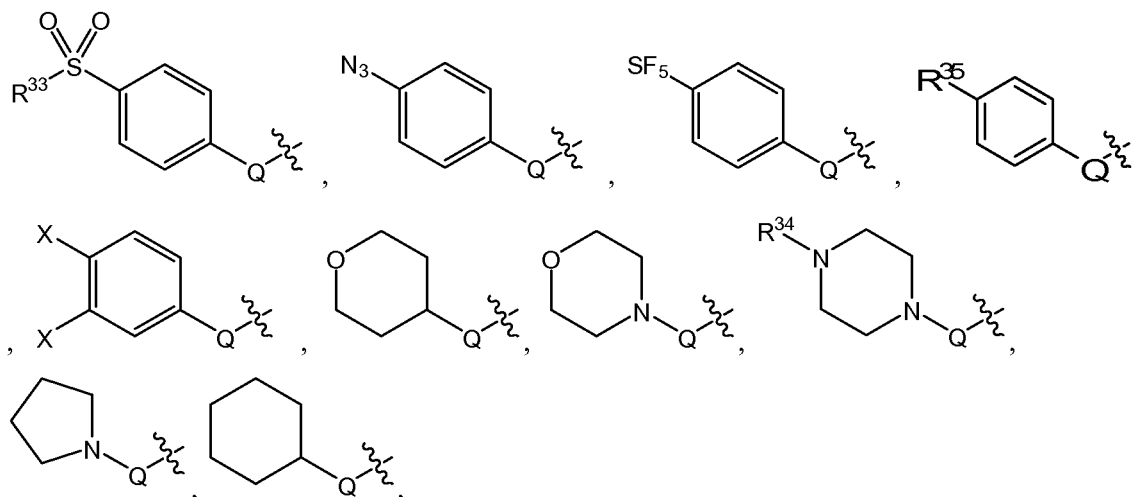
моноциклічного гетероциклоалкілу (наприклад, тетрагідропіраніл, морфолініл, піперидиніл,

піперазиніл), заміщеного 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; моноциклічного гетероарилу (наприклад, піридил, ізоксазоліл, оксазоліл, піроліл, тіаніл), заміщеного 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; моноциклічного гетероарилметилу (наприклад, піридилметил, ізоксазолілметил, оксазолілметил, піролілметил, тінілметил), де гетероарил заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; або моноциклічного гетероарилокси (наприклад, піридилокси, ізоксазолілокси, оксазолілокси, піролілокси, тієнілокси), де гетероарил заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; де кожний  $R^{30}$  незалежно вибирають з галогену (наприклад, F, Cl), незаміщеного ( $C_1$ - $C_6$ алкокси) (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1$ - $C_6$ галогеналкокси) (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1$ - $C_6$ галогеналкіл),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0.1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0.1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, де кожний  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{30}$  не заміщений на кільці фрагмента Т. Згідно з іншими варіантами здійснення, один  $R^{30}$  заміщений на кільці фрагмента Т, наприклад, в пара-положенні фенілу, мета-положенні фенілу або в 3- або 4-положенні гетероарилу або гетероциклоалкілу (якщо вважати від точки приєднання позначеної "В" кільцевої системи). Певні конкретні хімічні назви фрагмента Т будуть виявлені фахівцем в даній галузі техніки в сполуках, описаних нижче завідносно таблиці 1. Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що комбінації таких фрагментів Т з іншими підкомбінаціями розкритих в даному документі характерних ознак є спеціально передбаченими.

Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення сполук формули (I)-(VIII), описаних

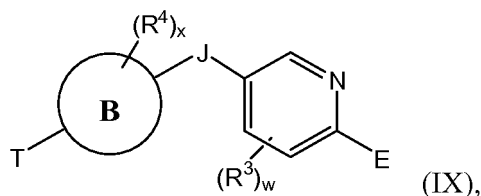






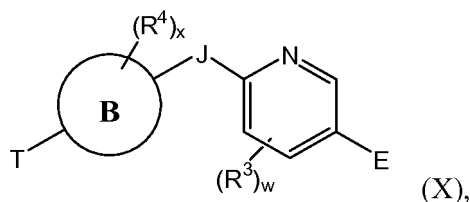
гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного алкілом і/або галогеном, -Q-гетероарилу, необов'язково заміщеним незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом і/або галогеном, H, -C(O)tBu і ізопропілу, де кожний X незалежно являє собою F, Cl або Br (переважно F або Cl), кожний R<sup>33</sup> являє собою незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкіл або циклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним алкілом, незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкілом або циклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним алкілом, і кожний R<sup>35</sup> являє собою гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним алкілом. Згідно з такими певними варіантами здійснення, Q являє собою одинарний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -CHF-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH(COOMe)-, -CH(COOEt)-, -C(O)- або -S(O)<sub>2</sub>-.

Згідно з одним варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (IX):

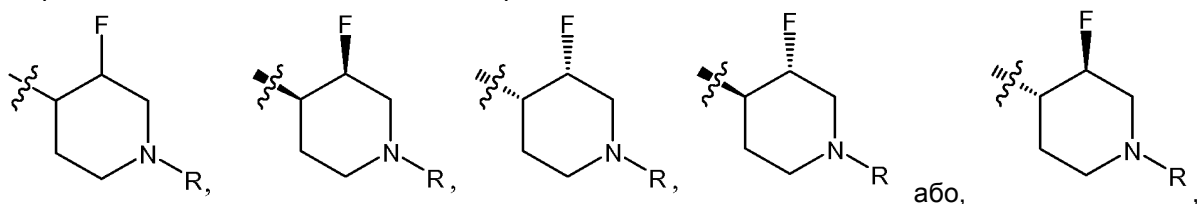


де значення змінних визначені вище завідносно будь-якої з структурних формул (I)-(VIII).

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (X)

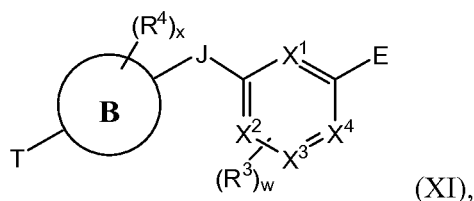


де значення змінних визначені вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(VIII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, R<sup>2</sup> може являти собою



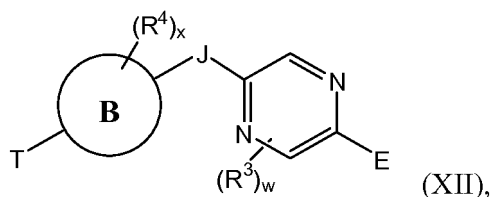
де група R являє собою додатковий замісник, наприклад, описаний в даному документі.

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XI)



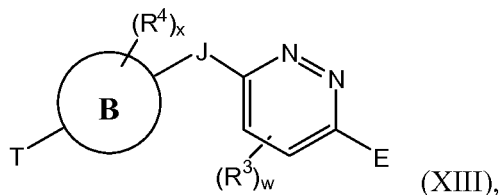
де один з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являє собою N, а інші являють собою атоми вуглецю (наприклад, незалежно CH або C, заміщені однією з w  $R^3$  груп), а значення всіх інших змінних визначені завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(VIII). Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою атоми вуглецю. Згідно з іншим варіантом здійснення,  $X^2$  являє собою N, а  $X^1$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою атоми вуглецю. Згідно з іншим варіантом здійснення,  $X^3$  являє собою N, а  $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^4$  являють собою атоми вуглецю. Згідно з іншим варіантом здійснення,  $X^4$  являє собою N, а  $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  являють собою атоми вуглецю.

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XII)



де значення змінних визначені вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(VIII).

Згідно з іншим варіантом здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(VIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XIII)



де значення змінних визначені вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(VIII).

У сполуках будь-якої з описаних вище структурних формул (I)-(XIII), число замісників центрального піридину, піридазину, піразину або піримідину в дорівнює 0, 1, 2 або 3. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, в дорівнює 0, 1 або 2. Згідно з іншим варіантом здійснення, в дорівнює 0. Згідно з іншими варіантами здійснення, в щонайменше дорівнює 1, і щонайменше один  $R^3$  вибирають з групи, яка складається з галогену, ціано,  $-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-C(O)-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(C_0-C_4\text{алкіл})(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-S(O)_2O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $NO_2$  і  $-C(O)-Hsa$ , де Hsa включає атом азоту, з яким зв'язаний  $-C(O)-$ , причому алкіл, фторалкіл або гетероциклоалкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення щонайменше один  $R^3$  являє собою галоген (наприклад, хлор) або  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$  (наприклад, метил, етил або пропіл). Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^3$  заміщений на центральному піридині, піразині, піридазині або піримідині в мета-положенні відносно фрагмента J.

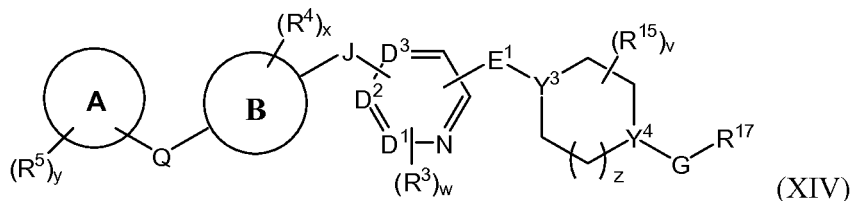
Згідно з певними варіантами здійснення сполук будь-якої зі структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, кожний  $R^3$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ , де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, кожний  $R^3$  являє собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галоген,  $-NO_2$  і  $-CN$ , де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-$

С<sub>2</sub>алкіл), -(С<sub>0</sub>-С<sub>2</sub>алкіл)-С(О)-(С<sub>0</sub>-С<sub>2</sub>алкіл) і -(С<sub>0</sub>-С<sub>2</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>-(С<sub>0</sub>-С<sub>2</sub>алкіл), і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, кожний R<sup>3</sup> являє собою галоген (наприклад, хлор) або -(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл) (наприклад, метил, етил або пропіл). Згідно з певними варіантами здійснення, кожний R<sup>3</sup> незалежно являє собою галоген (наприклад, F, Cl), незаміщений (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси) (наприклад, метокси, етокси), -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси) (наприклад, трифторметокси), -SH, -S(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл), -S(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкіл), -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл), -N(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл), -C(O)N(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл), -(NH)<sub>0-1</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -(NH)<sub>0-1</sub>COR<sup>33</sup>, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом, і гетероарил, необов'язково заміщений незаміщеним С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом, де кожний R<sup>33</sup> являє собою незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкіл(незаміщений С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкіл) або С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний R<sup>3</sup> незалежно являє собою метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, трифторметил, пентафторетил, ацетил, -NH<sub>2</sub>, -OH, метокси, етокси, трифторметокси, -SO<sub>2</sub>Me, -галоген, -NO<sub>2</sub> або -CN.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук будь-якої зі структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, в дорівнює щонайменше одному, і щонайменше один R<sup>3</sup> являє собою -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, в дорівнює 1. Згідно з певними такими варіантами здійснення, центральний піридин, піразин, піридазин або піримідин заміщений R<sup>3</sup> в мета-положенні відносно фрагмента J.

Згідно з іншими варіантами здійснення сполук будь-якої зі структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, в дорівнює щонайменше одному, і щонайменше один R<sup>3</sup> являє собою -(С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-Y<sup>1</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-Y<sup>2</sup>-(С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкіл), де кожний з Y<sup>1</sup> і Y<sup>2</sup> незалежно являє собою L, -O-, -S- або -NR<sup>9</sup>-. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, в дорівнює 1. Згідно з певними такими варіантами здійснення, R<sup>3</sup> заміщений на центральному піридині, піразині, піридазині або піримідині в мета-положенні відносно фрагмента J. Згідно з одним варіантом здійснення, R<sup>3</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)-OCH<sub>3</sub>.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XIV)



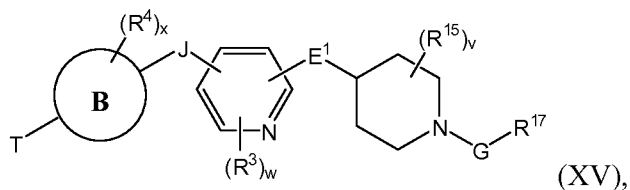
де E<sup>1</sup> відсутній або являє собою -C(O)-, -C(O)NR<sup>1</sup>- або -NR<sup>1</sup>C(O)-; z дорівнює 0 або 1; Y<sup>3</sup> являє собою N, C або CH, і Y<sup>4</sup> являє собою N, C або CH; кожний Q і G незалежно являє собою одинарний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -C(H)(R<sup>16</sup>)-, -C(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, L (наприклад, -C(O)-NR<sup>9</sup>- або -NR<sup>9</sup>-C(O)-), -L-C(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>-, -O-(С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-, де (С<sub>0</sub>-С<sub>3</sub>алкіл) зв'язаний з фрагментом R<sup>17</sup> або позначений "A" кільцевою системою, або -S(O)<sub>2</sub>-; v дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожний R<sup>15</sup> незалежно вибирають з -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл), -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкіл), -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-Ar, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-Het, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-Sak, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-Hsa, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(С<sub>0</sub>-С<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>15</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо; і R<sup>17</sup> являє собою Het або Ar, і значення всіх інших змінних визначені вище за відносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XIII).

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (XIV) (наприклад, сполуки, в яких E<sup>1</sup> являє собою -C(O)- або відсутній), описаних вище, Y<sup>3</sup> являє собою N, і Y<sup>4</sup> являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення (наприклад, сполуки, в яких E<sup>1</sup> являє собою -C(O)-NR<sup>1</sup>-), Y<sup>3</sup> являє собою C або CH, і Y<sup>4</sup> являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y<sup>3</sup> являє собою N, і Y<sup>4</sup> являє собою C або CH. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y<sup>3</sup> являє собою C або CH, і Y<sup>4</sup> являє собою C або CH; згідно з такими варіантами здійснення фрагменти E<sup>1</sup> і G можуть бути розташовані на циклоалкільному кільці, наприклад, в цис-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (XIV), описаних вище, z дорівнює 1. Згідно з іншими варіантами здійснення, z дорівнює 0.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних

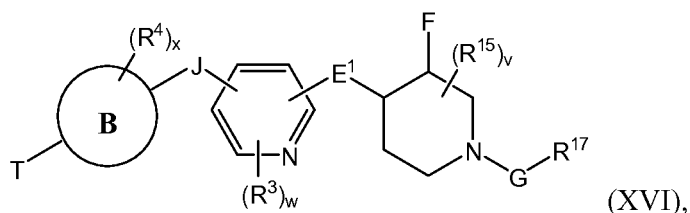


формул (I)-(XIV), описаних вище,  $D^1$ ,  $D^2$  і  $D^3$  всі являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і фрагмент  $R^2$  необов'язково заміщений піперидином. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, сполука характеризується структурною формулою (XV)

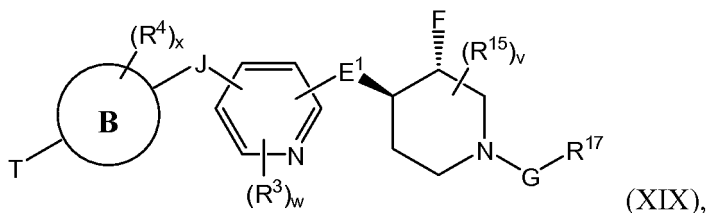
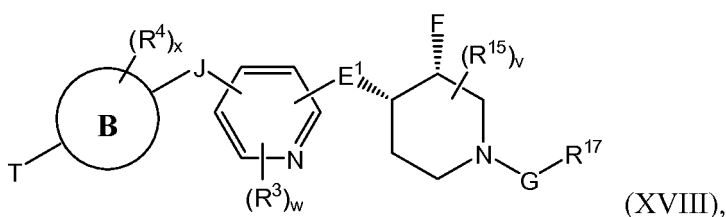
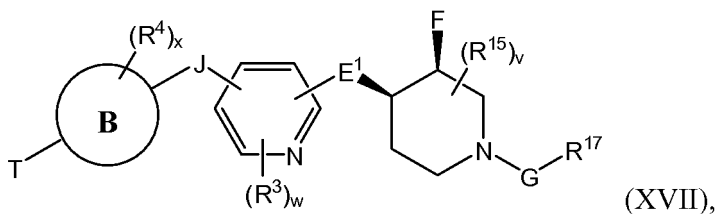


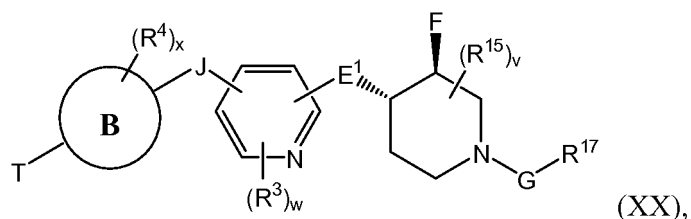
5 в якій значення всіх змінних описані вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XIV). Згідно з одним таким варіантом здійснення,  $v$  дорівнює 0.

Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (XV), один з  $R^{15}$  являє собою F. Наприклад, F може бути замісником атома вуглецю в  $\alpha$ -положенні відносно фрагмента  $E^1$ . Отже, згідно з певними варіантами здійснення, сполука характеризується структурною формулою (XVI)



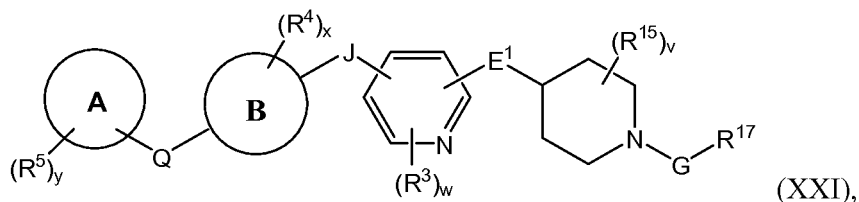
15 в якій  $v$  дорівнює 0, 1, 2 або 3, і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XIV). Згідно з такими певними варіантами здійснення,  $v$  дорівнює 0. Згідно з одним варіантом здійснення, фрагмент  $E^1$  і F розташовані в цис-положенні один відносно одного. Згідно з іншим варіантом здійснення, фрагмент  $E^1$  і F розташовані в транс-положенні один відносно одного. Наприклад, сполука структурної формули (XVI) може бути представлена у вигляді чотирьох діастереоізомерів структурних формул (XVII)-(XX)





в яких  $v$  дорівнює 0, 1, 2 або 3 (наприклад, 0), і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XVI). Сполуки можуть бути представлені у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі, наприклад, у вигляді однієї зі сполук структурних формул (XVII)-(XX).

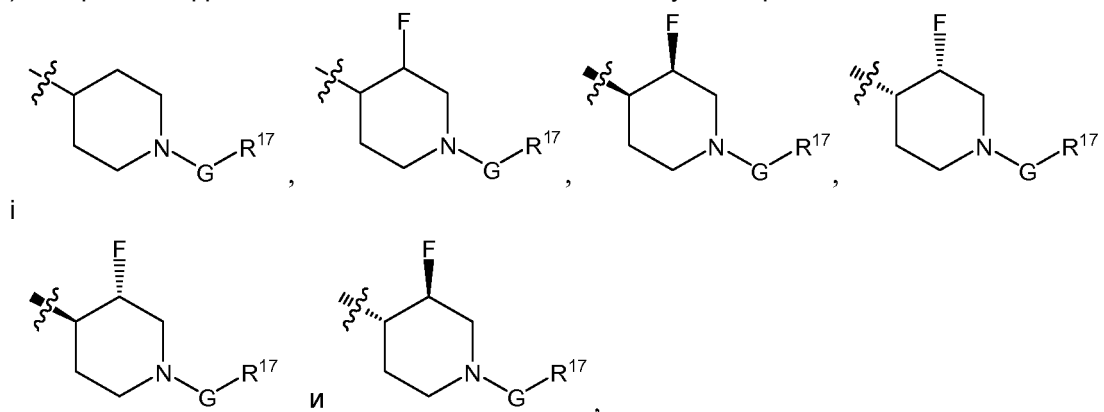
Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (XV)-(XX), сполука характеризується структурною формулою (XXI)



в якій значення всіх змінних описані вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-

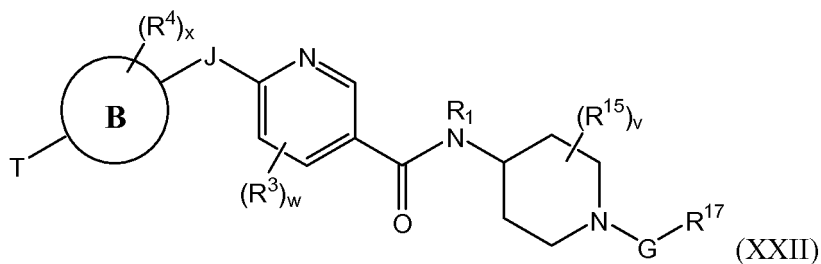
(XX). Наприклад, фрагмент

може бути вибраний з

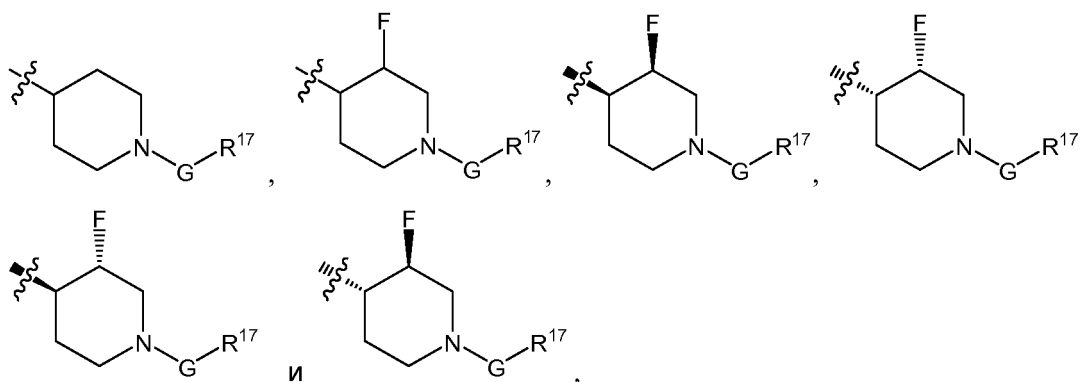
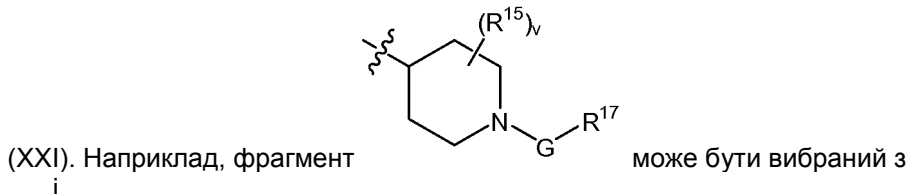


де значення групи  $G-R^{17}$  описане в даному документі. Такі сполуки можуть бути представлені у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі.

У сполуках структурних формул (XV)-(XXI) регіохімія навколо центрального піридину може бути така, як описано завідносно будь-якого з пунктів формули (IX)-(XI). Більше того, фрагмент  $E^1$  будь-якої з таких сполук може бути відсутнім або являти собою  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR^1-$  або  $-NR^1C(O)-$ . Згідно з одним таким варіантом здійснення, сполука будь-якої зі структурних формул (XV)-(XXI) являє собою сполуку структурної формули (XXII)



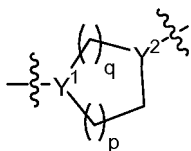
в якій значення всіх змінних описані вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-



5

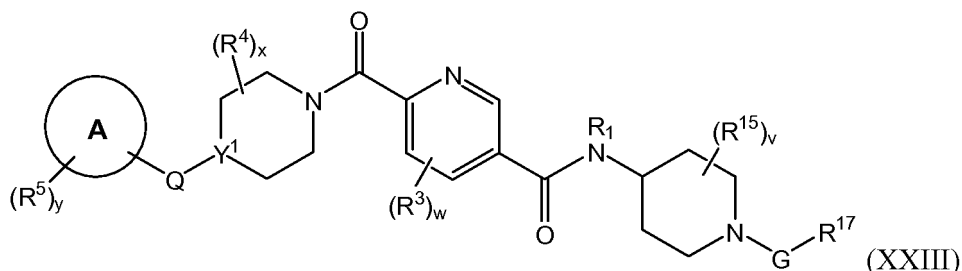
де значення групи  $\text{G-R}^{17}$  описане в даному документі.

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (XV)-(XXII), позначене



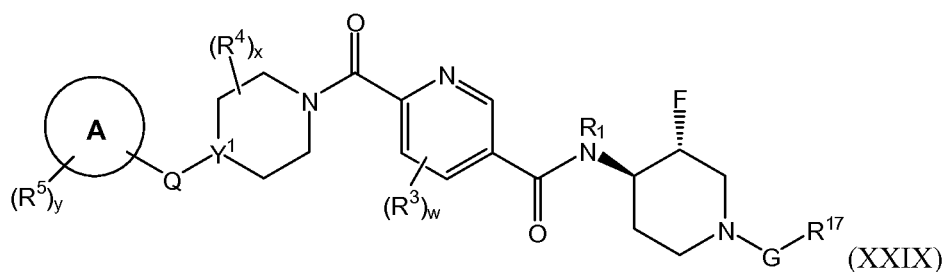
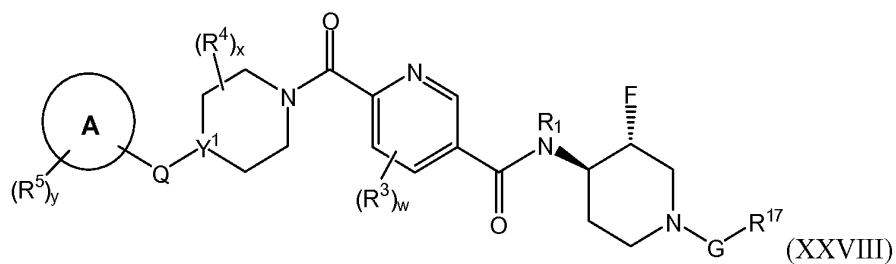
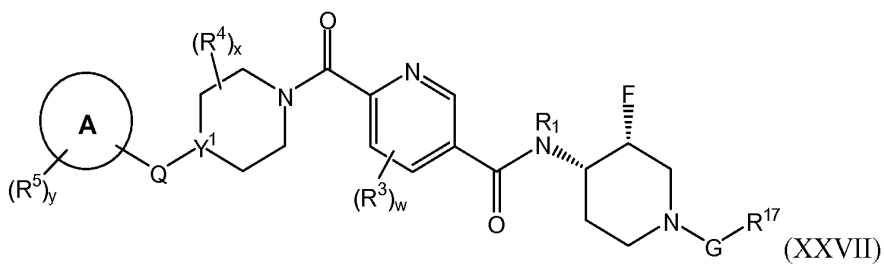
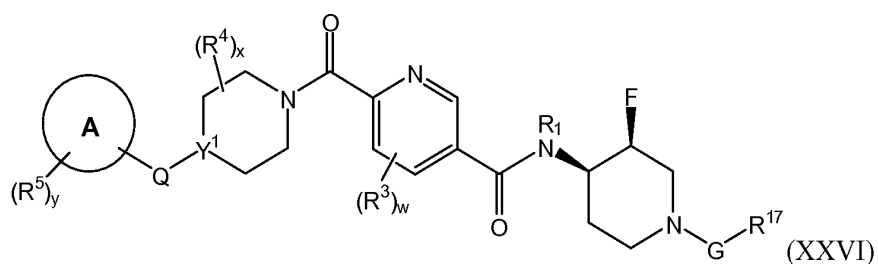
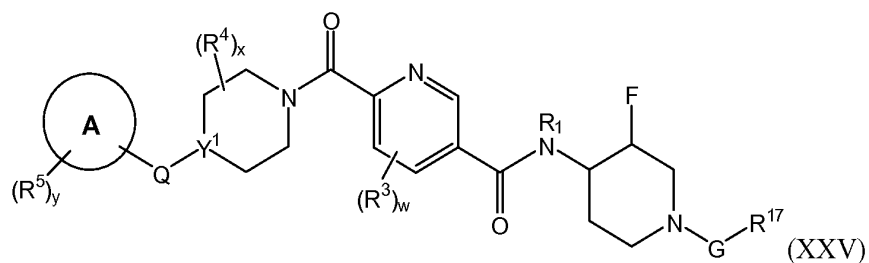
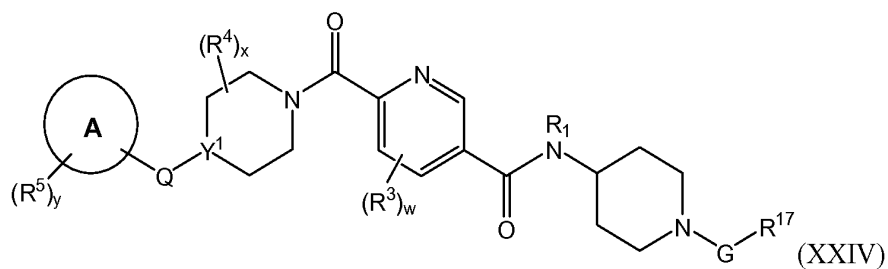
"B" кільце являє собою  $\text{Y}^1$ . Згідно з такими певними варіантами здійснення,  $\text{Y}^2$  являє собою N, і  $\text{Y}^1$  являє собою CH або C, заміщений одним з  $\text{R}^4$ . Згідно з іншими такими варіантами здійснення,  $\text{Y}^1$  і  $\text{Y}^2$  обидва являють собою N. Наприклад, згідно з іншими варіантами здійснення, сполуки структурних формул (XV)-(XXII) характеризуються структурною формулою (XXIII)

10



в якій значення всіх змінних описані вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XXII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $\text{Y}^1$  являє собою N. Згідно з іншим варіантом здійснення,  $\text{Y}^1$  являє собою CH або являє собою C, заміщений одним з  $\text{R}^4$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, сполуки характеризуються однією їх структурних формул (XXIV)-(XXIX)

15

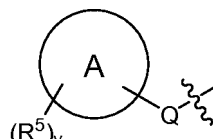


- 5 в яких значення всіх змінних описані вище за відносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XXII). Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (XXIV)-(XXIX),  $Y^1$  являє собою CH або C, заміщений одним з  $x$   $R^4$ . Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (XXIV)-(XXIX),  $w$  дорівнює 0. Згідно з іншими такими варіантами здійснення,  $x$  дорівнює 0. Згідно з іншими такими варіантами здійснення,  $w$  і  $x$  обидва дорівнюють 0. Згідно з іншими такими варіантами здійснення,  $R^1$  може являти собою,

наприклад, Н або незаміщений ( $C_1$ - $C_4$ алкіл), такий як метил. Сполуки структурних формул (XXVI)-(XXIX) можуть бути представлені у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі.

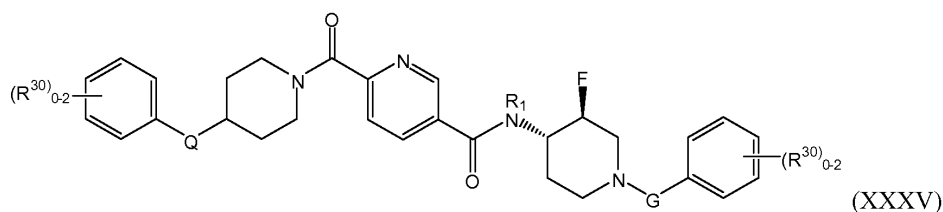
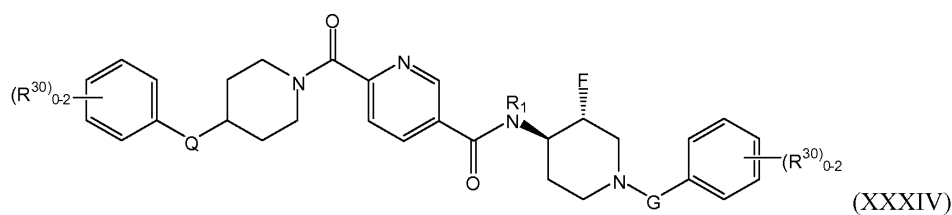
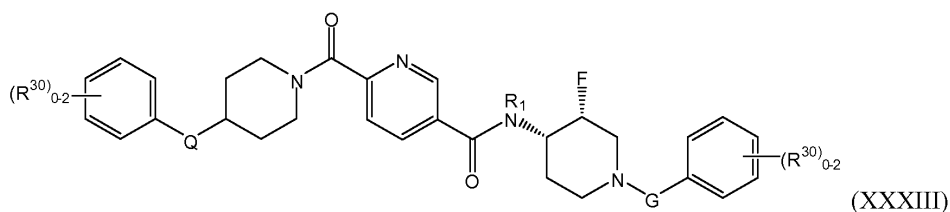
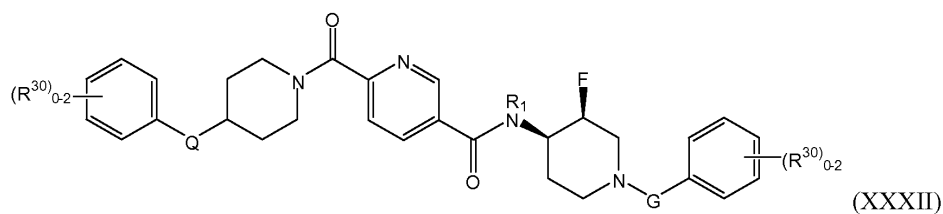
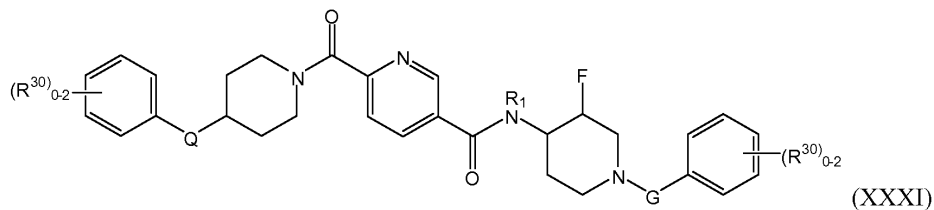
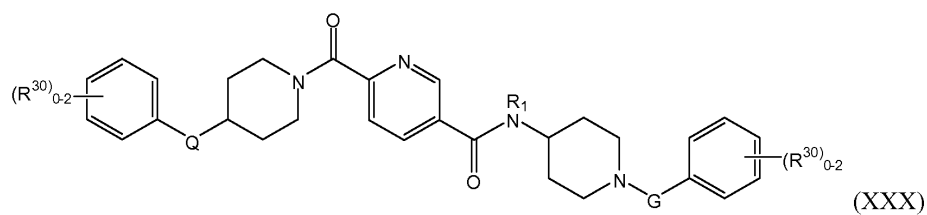
У сполуках структурних формул (XV)-(XXIX), описаних вище, значення G і Q можуть бути описані вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, G являє собою  $CH_2$ , CO або  $SO_2$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Q являє собою  $CH_2$ , CO,  $SO_2$  або O.

У сполуках структурних формул (XV)-(XXIX), описаних вище, значення  $R^{17}$  і T можуть бути описані вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{17}$  необов'язково заміщений фенілом, наприклад, заміщений 0-2 описаними вище групами  $R^{30}$ . Згідно з іншими варіантами здійснення,  $R^{17}$  необов'язково заміщений гетероарилом, наприклад, заміщений 0-2 описаними вище групами  $R^{30}$ . Згідно з



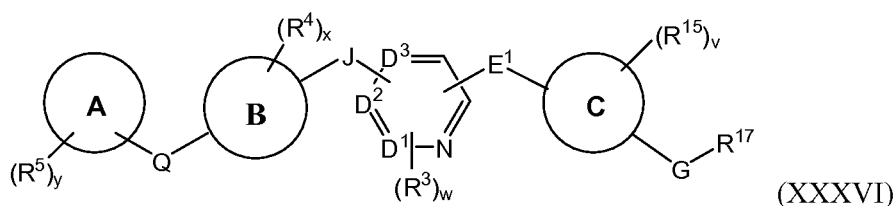
певними варіантами здійснення, T являє собою  $(R^5)_y$ , де значення Q описане вище. Позначена "A" кільцева система і її необов'язкові замісники  $R^5$  можуть являти собою, наприклад, феніл, заміщений 0-2 описаними вище групами  $R^{30}$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система і її необов'язкові замісники  $R^5$  являють собою гетероарил, наприклад, заміщений 0-2 описаними вище групами  $R^{30}$ .

Як приклади, згідно з певними варіантами здійснення, сполуки характеризуються однією зі структурних формул (XXX)-(XXXV)



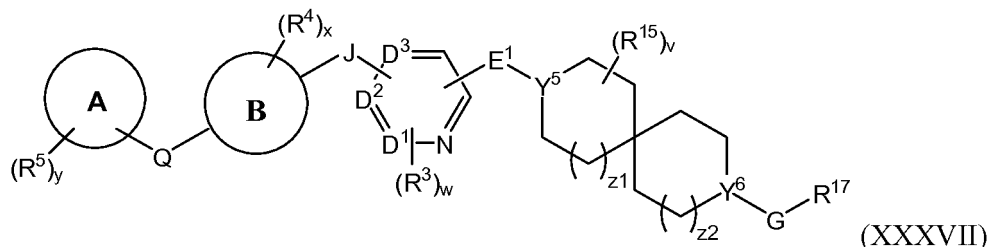
в яких значення Q, G, R<sup>1</sup> і R<sup>30</sup> описані вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XXIX). Згідно з такими певними варіантами здійснення, R<sup>1</sup> являє собою H. Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою CH<sub>2</sub>, CO або SO<sub>2</sub>. Згідно з певними варіантами здійснення, Q являє собою CH<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub> або O. Сполуки структурних формул (XXX)-(XXXV) можуть бути представлені у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі.

Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XXXVI)



в якій позначена "C" кільцева система являє собою моноциклічний арилен або гетероарилен, або моноциклічний арилен, конденсований з гетероциклоалкілом, а значення всіх інших змінних визначені вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XIV). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, позначена "C" кільцева система являє собою фенілен, наприклад, 1,4-фенілен. Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "C" кільцева система являє собою моноциклічний гетероарилен, такий як піридилен (наприклад, 2,5-піридилен); 1,3-піразолілен (наприклад, 1,3-піразолілен); фуранілен (наприклад, 2,4-фуранілен); або тієнілен (наприклад, 2,4-тієнілен). Згідно з іншими варіантами здійснення, позначена "C" кільцева система являє собою 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілен (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2,6-ілен).

Згідно з іншими варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (I)-(XIII), описаних вище, сполука характеризується структурною формулою (XVI)



в якій  $z_1$  дорівнює 0 або 1;  $z_2$  дорівнює 0 або 1;  $Y^5$  являє собою N, C або CH;  $Y^6$  являє собою N, C або CH; кожний з  $v$   $R^{15}$  може бути розташований на будь-якому спіроконденсованому кільці; і значення всіх інших змінних визначені вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(XIV).

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (XXXVII) (наприклад, сполуки, в яких  $E^1$  являє собою  $-C(O)-$  або відсутній), описаних вище,  $Y^5$  являє собою N, і  $Y^6$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення (наприклад, сполуки, в яких  $E^1$  являє собою  $-C(O)-NR^{1-}$ ),  $Y^5$  являє собою C або CH, і  $Y^6$  являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^5$  являє собою N, і  $Y^6$  являє собою C або CH. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $Y^5$  являє собою C або CH, і  $Y^6$  являє собою C або CH. Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурної формули (XXXVII), описаних вище,  $z_1$  дорівнює 1, і  $z_2$  дорівнює 0. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $z_1$  дорівнює 0, і  $z_2$  дорівнює 1.

Згідно з одним варіантом здійснення сполук структурної формули (XIV)-(XXXVII), Q являє собою одинарний зв'язок. Згідно з іншим варіантом здійснення, Q являє собою  $-CH_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-NH-C(O)-$  або  $-CH_2-NH-C(O)-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(OH)-$  або  $-CHF-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-O-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-CH_2O-$  або  $-OCH_2CH_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, Q являє собою  $-CH(COOMe)-$  або  $-CH(COOEt)-$ .

Згідно з одним варіантом здійснення сполук структурної формули (XIV)-(XXXVII), G являє собою  $-CH_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-CH(CH_3)-$  або  $-C(CH_3)_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-O-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-C(O)-NH-$  або  $-C(O)-NH-CH_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-CH_2CH_2-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою одинарний зв'язок. Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-O-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-OCH_2-$  або  $-CH_2CH_2O-$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою  $-CH(COOMe)-$  або  $-CH(COOEt)-$ .

У розкритих в даному документі сполуках структурних формул (XIV)-(XXXVII), описаних вище, фрагменти Q і G, описані вище, можуть бути об'єднані в будь-якому можливому

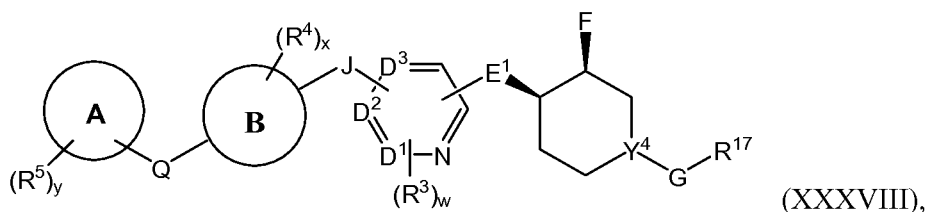
поєднанні. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, Q являє собою одинарний зв'язок, і G являє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ . Згідно з іншим варіантом здійснення, Q являє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ , і G являє собою одинарний зв'язок. Згідно з іншим варіантом здійснення, Q являє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ , і G являє собою  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}(\text{O})-$ .

Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурних формул (XIV)-(XXXVII), описаних вище, позначена "A" кільцева система являє собою описаний вище арил або гетероарил. Згідно з одним варіантом здійснення, позначена "A" кільцева система заміщена однією або декількома описаними вище електроноакцепторними групами. Згідно з іншим варіантом здійснення,  $\text{R}^{17}$  заміщений однією або декількома описаними вище електроноакцепторними групами. Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "A" кільцева система  $\text{R}^{17}$  або обидва не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, азициклоалкіл, з яким зв'язаний  $-\text{G}-\text{R}^{17}$ , являє собою піперидиніл; згідно з іншими варіантами здійснення, він являє собою піролідиніл.

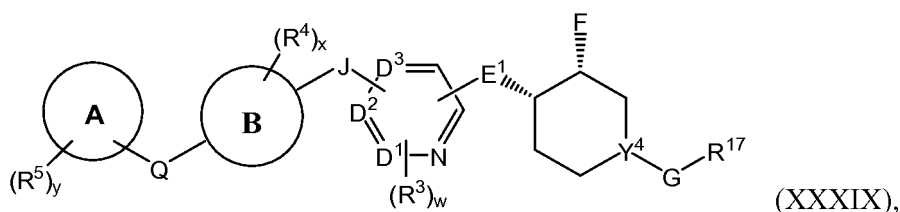
У розкритих в даному документі сполуках структурних формул (XIV)-(XXXVII), описаних вище,  $\nu$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. Згідно з одним варіантом здійснення,  $\nu$  дорівнює 0, 1, 2 або 3. Наприклад,  $\nu$  може дорівнювати 0, або може дорівнювати 1 або 2.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XXXVII), описаних вище, дві групи  $\text{R}^{15}$  об'єднуються з утворенням оксо. Оксо може бути приєднаний, наприклад, в  $\alpha$ -положенні відносно атома азоту азициклоалкільного кільця. Згідно з іншими варіантами здійснення, дві групи  $\text{R}^{15}$  не об'єднуються з утворенням оксо.

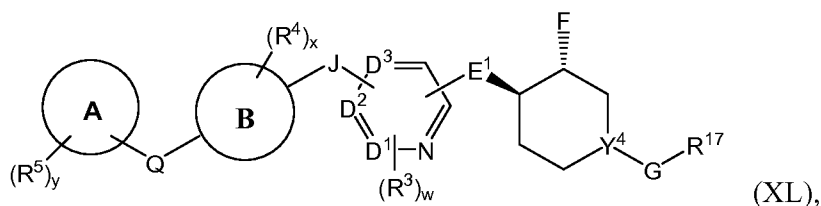
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XXXVII), описаних вище,  $\nu$  дорівнює щонайменше 1 (наприклад, 1), і щонайменше один  $\text{R}^{15}$  являє собою F. Згідно з іншими варіантами здійснення, F може бути розташований, наприклад, в  $\alpha$ -положенні відносно фрагмента  $\text{E}^1$ . Якщо F і  $\text{E}^1$  обидва розташовані на насичених атомах вуглецю, то вони можуть бути розташовані в цис-положенні один відносно одного. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, сполука характеризується структурною формулою (XXXVIII)



в якій  $\text{Y}^4$  являє собою N або CH, і значення всіх змінних визначені вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Згідно з іншими варіантами здійснення, сполука характеризується структурною формулою (XXXIX)



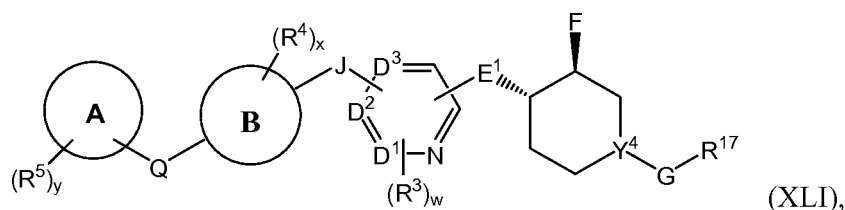
в якій  $\text{Y}^4$  представляє N або CH, і значення всіх змінних визначені вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Згідно з іншими варіантами здійснення, якщо F і  $\text{E}^1$  обидва розташовані на насичених атомах вуглецю, то вони можуть бути розташовані в транс-положенні один відносно одного. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, сполука характеризується структурною формулою (XL)



в якій  $\text{Y}^4$  являє собою N або CH, і значення всіх змінних визначені вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Згідно з іншим варіантом здійснення, сполука характеризується



структурною формулою (XLI)



в якій  $Y^4$  являє собою N або CH, і значення всіх змінних визначені вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XIV). Сполуки структурних формул (XXXVIII)-(XLI) можуть бути представлени у вигляді сумішей діастереоізомерів або енантіомерів, або в діастереоізомерно і/або енантіомерно збагаченій формі. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в діастереоізомерно чистій формі, наприклад, у вигляді по суті діастереоізомерно чистої цис-сполуки або діастереоізомерно чистої транс-сполуки. Згідно з певними варіантами здійснення, сполука представлена по суті в енантіомерно чистій формі.

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XLI), описаних вище, якщо  $v$  дорівнює 4, то не всі чотири фрагменти  $R^{15}$  являють собою  $(C_1-C_6\text{алкіл})$ .

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XLI), описаних вище, кожний  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ , і два  $R^{15}$  на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо, де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, кожний  $R^{15}$  являє собою  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галоген,  $-NO_2$  і  $-CN$ , і два  $R^{15}$  на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо, де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $R^{15}$  незалежно являє собою галоген (наприклад, F, Cl), незаміщений  $(C_1-C_6\text{алкокси})$  (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і гетероарил, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , де кожний  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ,  $(C_1-C_6\text{галогеналкіл}(\text{незаміщений } C_3-C_8\text{циклоалкіл}))$  або  $C_3-C_8\text{гетероциклоалкіл}$ , необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і два  $R^4$  необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $R^{15}$  незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трифторметил, пентафторетил, ацетил,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокси, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $N_3$ ,  $-SF_5$  або  $-CN$ , і два  $R^{15}$  на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, один  $R^{15}$  являє собою  $-C(O)NR^9R^7$ , який може бути приєднаний, наприклад, в  $\alpha$ -положенні відносно атома азоту піперидину або в положенні зв'язування з фрагментом  $E^1$ .

Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XLI), описаних вище,  $R^{17}$  являє собою незаміщений арил або гетероарил. Згідно з іншими варіантами здійснення  $R^{17}$ , Ar або Het заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ , де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення  $R^{17}$ , Ar або

Het заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ , де кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з  $H$ ,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{17}$  заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, ціано,  $-(C_1-C_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(C_0-C_4\text{алкіл})(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $NO_2$  і  $-C(O)-Hsa$ , де алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою. Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{17}$  заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену (наприклад,  $F$ ,  $Cl$ ), незаміщеного  $(C_1-C_6\text{алкокси})$  (наприклад, метокси, етокс),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і гетероарилу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , де кожний  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкіл(незаміщений } C_3-C_8\text{циклоалкіл)}$  або  $C_3-C_8\text{гетероциклоалкіл}$ , необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і два  $R^4$  необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, кожний  $R^{17}$  заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, трифторметилу, пентафторетилу, ацетилу,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокс, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , -галогену,  $-NO_2$ ,  $N_3$ ,  $-SF_5$  або  $-CN$ .  $R^{17}$  може бути заміщений, наприклад, одним таким замісником або двома такими замісниками.

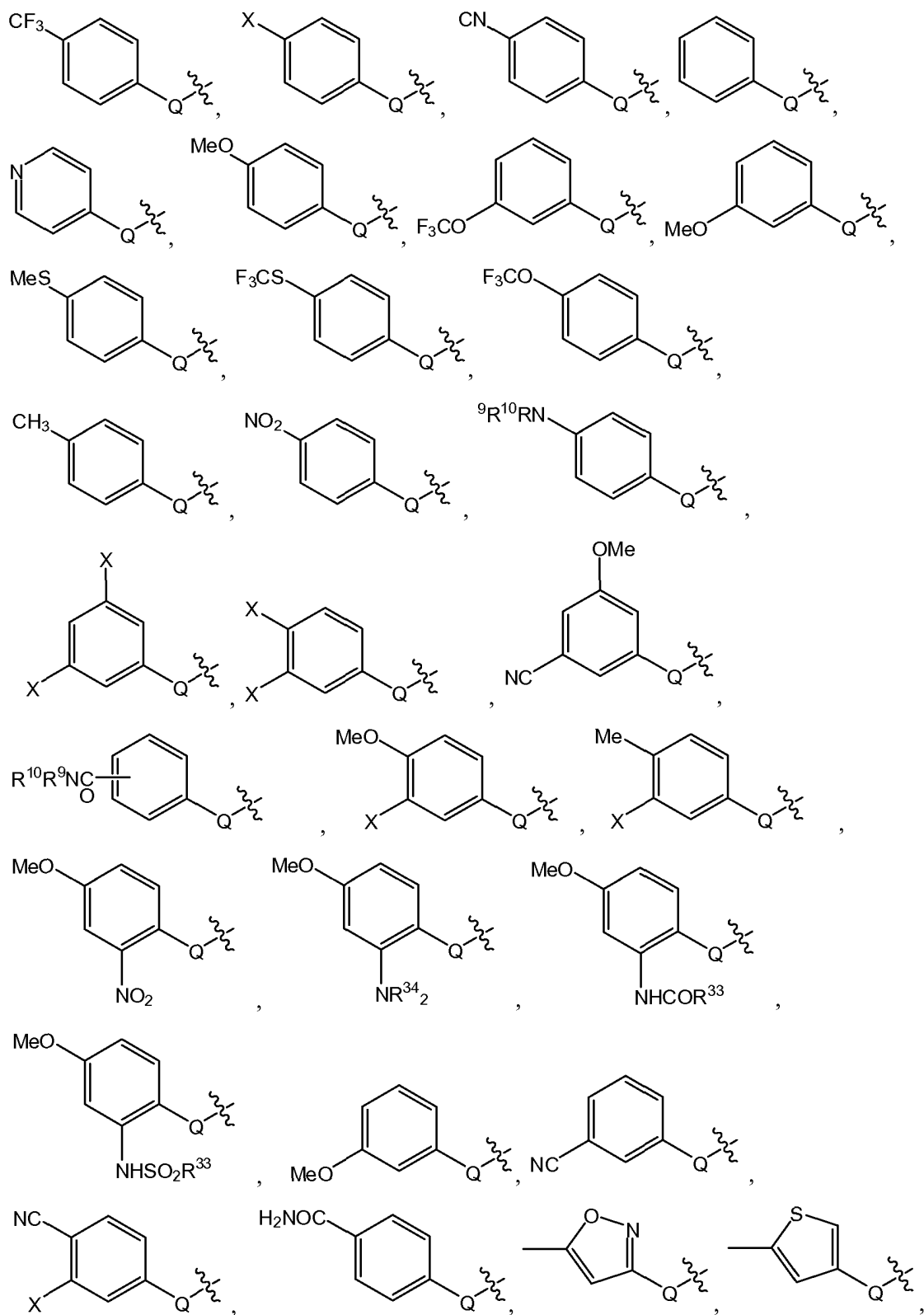
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XLI), описаних вище щонайменше один з  $R^{17}$  і позначений "A" кільцева система заміщені  $-C(O)NR^{27}R^{29}$ , де  $R^{27}$  вибирають з  $H$ ,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$  (наприклад, дифторметил, трифторметил, і т. п.),  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , де гетероциклоалкіл, алкіл або галогеналкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою, і  $R^{29}$  являє собою  $-H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  або  $-C(O)-O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ , де  $(C_1-C_4\text{алкіл})$  не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою, або  $R^{27}$  і  $R^{29}$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані,  $Hsa$  (наприклад, морфоліно, піперазиніл, піролідиніл або піперидиніл). Згідно з певними варіантами здійснення, гетероциклоалкільні, алкільні або галогеналкільні групи  $R^{27}$  і  $R^{29}$  заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену (наприклад,  $F$ ,  $Cl$ ), незаміщеного  $(C_1-C_6\text{алкокси})$  (наприклад, метокси, етокс),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і гетероарилу, необов'язково заміщеного незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , де кожний  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкіл(незаміщений } C_3-C_8\text{циклоалкіл)}$  або  $C_3-C_8\text{гетероциклоалкіл}$ , необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ , і два  $R^4$  необов'язково об'єднуються з утворенням оксо. Згідно з певними варіантами здійснення, гетероциклоалкільні, алкільні або галогеналкільні групи  $R^{27}$  і  $R^{29}$  необов'язково заміщені ацетилом,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокс, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , -галогеном,  $-NO_2$ ,  $N_3$ ,  $-SF_5$  або  $-CN$ . Згідно з одним варіантом здійснення,  $R^{27}$  і  $R^{29}$  обидва являють собою  $H$ . Згідно з іншим варіантом здійснення,  $R^{27}$  являє собою  $CH_3$ , і  $R^{29}$  являє собою  $H$ .

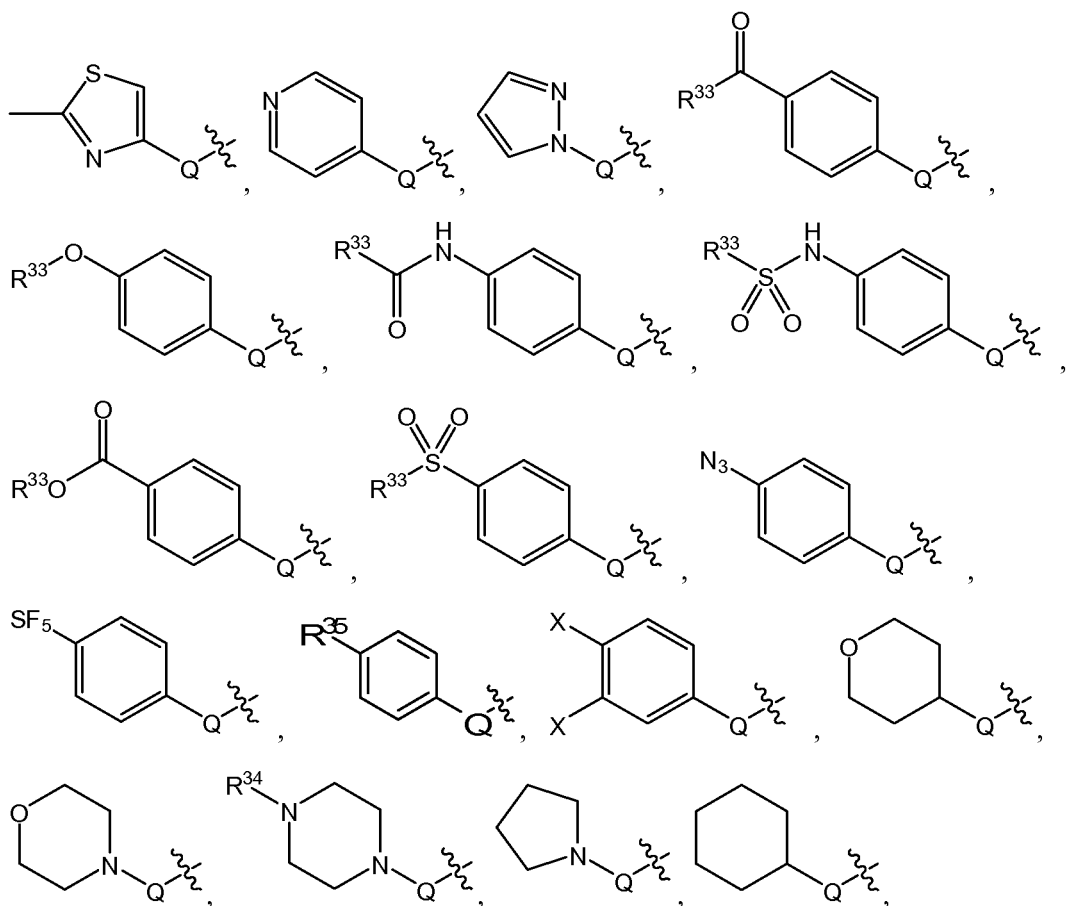
Згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук структурних формул (XIV)-(XLI), описаних вище, фрагмент  $-G-R^{17}$  вибирають з групи, яка складається з

33

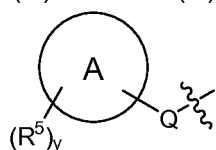
Певні конкретні хімічні назви фрагмента  $-G-R^{17}$  будуть виявлені фахівцем в даній галузі техніки в сполуках, описаних нижче за відносною таблиці 1. Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що комбінації таких фрагментів  $-G-R^{17}$  з іншими підкомбінаціями розкритих в даному документі характерних ознак є спеціально передбаченими.

5 Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення сполук формул (XIV)-(XLI), описаних вище, фрагмент  $-G-R^{17}$  вибирають з

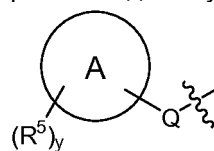




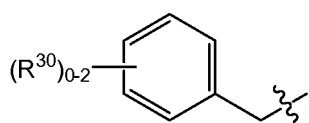
гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного алкілом і/або галогеном, -Q-гетероарилу, необов'язково заміщеним незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом і/або галогеном, H, -C(O)tBu і ізопропілу, де кожний X незалежно являє собою F, Cl або Br (переважне F або Cl), кожний R<sup>33</sup> являє собою незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкіл або циклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним алкілом, незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, незаміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкілом або циклоалкілу, необов'язково заміщеним незаміщеним алкілом, і кожний R<sup>35</sup> являє собою гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним алкілом. Згідно з такими певними варіантами здійснення, Q являє собою одинарний зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -CHF-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH(COOMe)-, -CH(COOEt)-, -C(O)- або -S(O)<sub>2</sub>-. Як це буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, фрагмент



і описані вище фрагменти G-R<sup>17</sup> можуть бути об'єднані фактично в будь-яке поєднання, і такі поєднання спеціально передбачаються розкриттям даного винаходу. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення розкритих в даному документі сполук



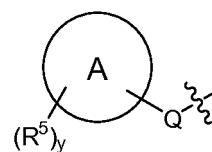
15 структурних формул (XIV)-(XX), описаних вище, фрагмент і фрагмент -G-R<sup>17</sup>



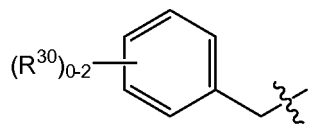
являють собою

(наприклад, 4-фторбензил або 4-ціанобензил). Згідно

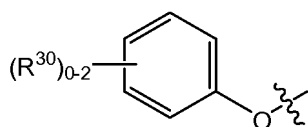
з іншими варіантами здійснення фрагмент



являє собою



(наприклад, 4-фторбензил або 4-ціанобензил), і фрагмент  $-G-R^{17}$

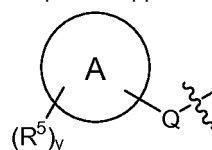


являє собою

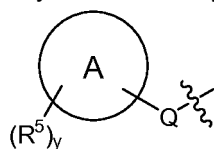
(наприклад, 4-метилфенокси, 4-метоксифенокси, 4-

хлорфенокси, 4-ціанофенокси, 4-ціан-2-метоксифенокси, 3-метилфенокси, 3-метоксифенокси, 3-фторфенокси або 3-ціанофенокси). Зрозуміло, фахівцеві в даній галузі техніки потрібно

розуміти, що можуть бути використані і інші комбінації

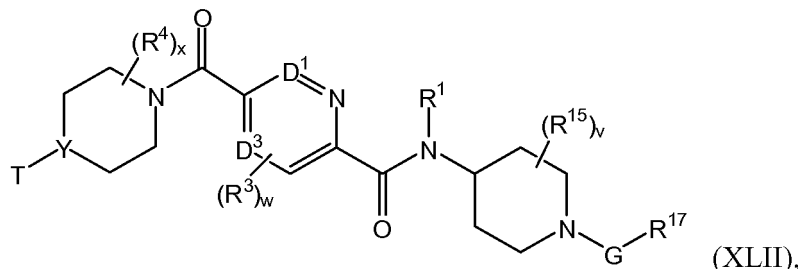


і  $-G-R^{17}$ . Такі комбінації



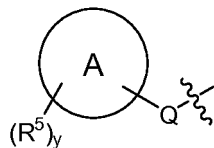
і  $-G-R^{17}$  в поєднанні з іншими комбінаціями описаних в даному документі характерних ознак спеціально передбачаються розкриттям даного винаходу.

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLII)



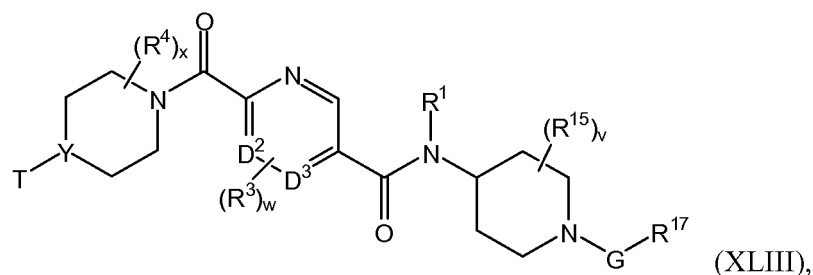
(XLII),

в якій значення змінних незалежно визначені вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLI). Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (XXI), Т являє собою Н. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (XLII), Т являє собою

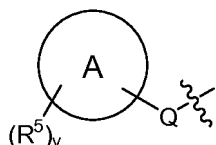


, описаний вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLI), і  $-G-R^{17}$  являє собою бензоїл, бензолсульфоніл, феніл, 1-фенілетил, 1-метил-1-фенілетил,  $-\text{CH}(\text{CO}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{H})$ -феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $\text{R}^{30}$ , або 4-метоксибензил,  $-\text{C}(\text{O})$ -Сак або  $-\text{CH}_2$ -Сак. Згідно з певними варіантами здійснення, значення  $\text{G}-\text{R}^{17}$  описане вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLI), і Т являє собою бензоїл, бензолсульфоніл, 1-метил-1-фенілетил, гетероциклоалкіл, гетероарилметил або гетероарил, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $\text{R}^{30}$ , або 3,5-дифторбензил,  $-\text{C}(\text{O})$ -Сак,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{C}(\text{O})$ - або  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $\text{R}^4$ .

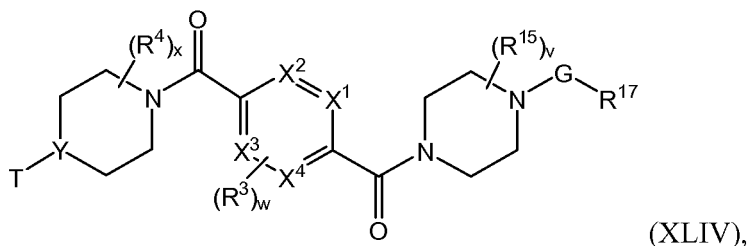
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLIII)



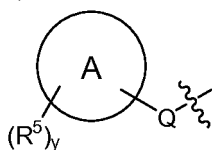
в якій значення змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLII). Згідно з певними варіантами здійснення сполук структурної формули (XLIII), Т являє собою Н. Згідно з іншими варіантами здійснення сполук структурної формули (XLIII), Т



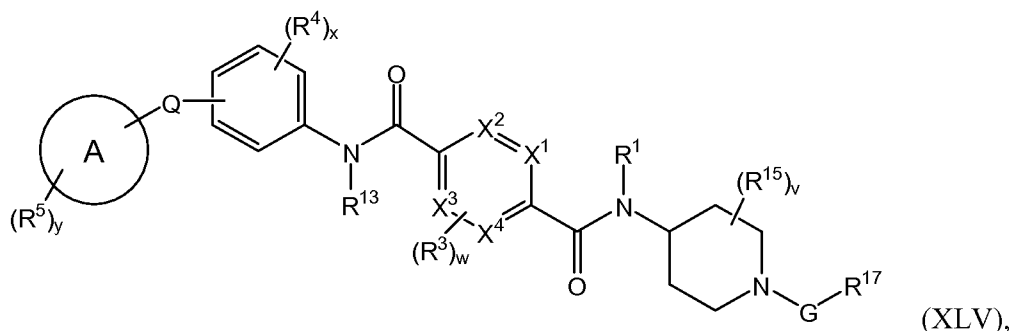
- 5 являє собою , описаний вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLII), і -G-R<sup>17</sup> являє собою бензоїл, бензолсульфоніл, феніл, 1-фенілетил, 1-метил-1-фенілетил, -CH(CO(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>H)-феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>, або 4-метоксибензил, -C(O)-Cak або -CH<sub>2</sub>-Cak. Згідно з певними варіантами здійснення, значення G-R<sup>17</sup> описане вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLII), і Т являє собою бензоїл, бензолсульфоніл, 1-метил-1-фенілетил, гетероциклоалкіл, гетероарилметил або гетероарил, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>, або 3,5-дифторбензил, -C(O)-Cak, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)C(O)- або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл). Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x R<sup>4</sup>.
- 10 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLIV)
- 15



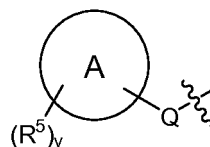
- в якій один або два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>, і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення, X<sup>1</sup> являє собою N, а X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, Т являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл). Згідно з іншими варіантами
- 20



- здійснення, Т являє собою . Згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент Т і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил, 2-фенілетил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x R<sup>4</sup>.
- 25 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLV)

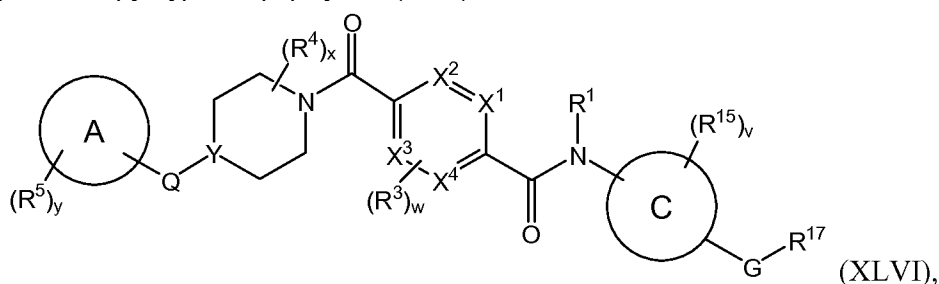


- 5 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

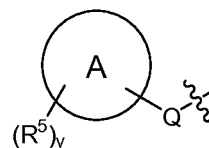


- 10 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і  $NR^{13}$  в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і  $NR^{13}$  в мета-положенні один відносно одного.

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLVI)

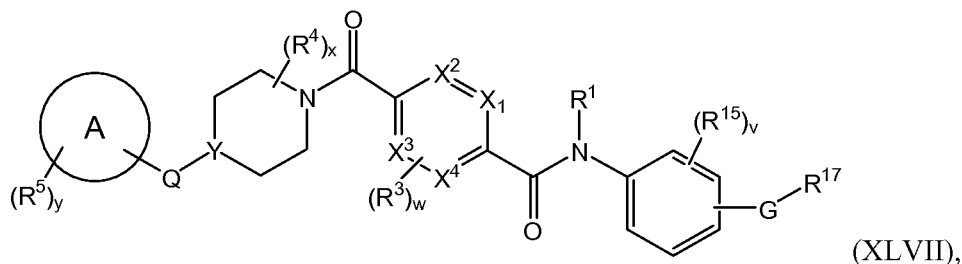


- 15 в якій позначена "C" кільцева система являє собою гетероарилен (наприклад, моноциклічний гетероарилен), один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ .

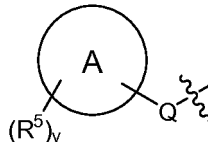


- 20 Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "C" кільцева система являє собою піразолілен (наприклад, 1,3-піразолілен), піридилен (наприклад, 2,5-піридилен). Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .
- 25 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLVII)



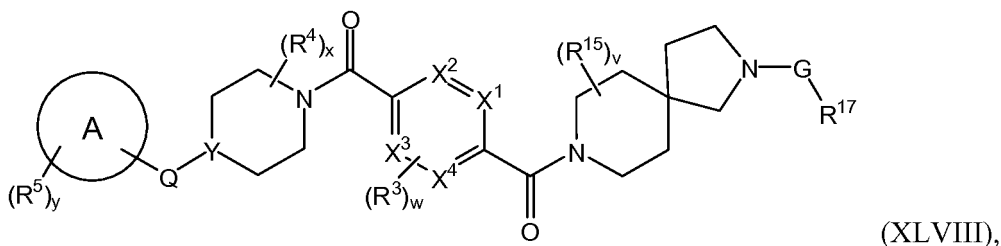


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

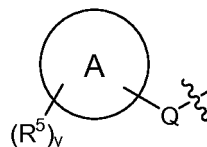


певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, фенілметокси,  $-C(O)NHCH_2$ -феніл, гетероарил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і  $NR^1$  в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і  $NR^1$  в мета-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і  $NR^1$  в орто-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLVIII)

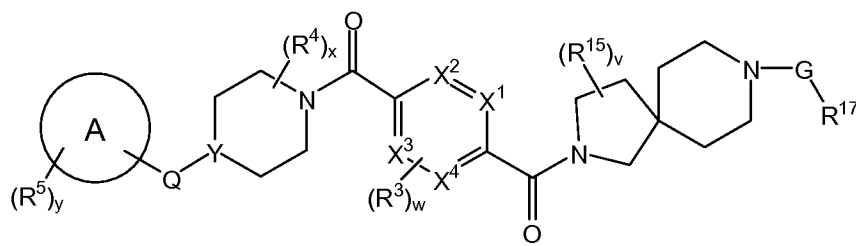


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ ; кожний з v  $R^{15}$  може бути розташований на будь-якому спіроконденсованому кільці; і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад,



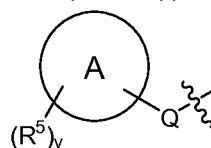
згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (XLIX)

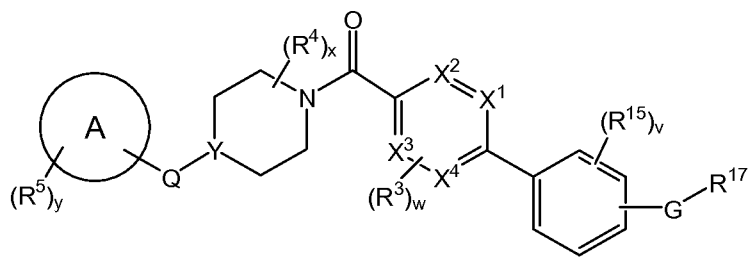


(XLIX),

- 5 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ ; кожний з v  $R^{15}$  може бути розташований на будь-якому спіроконденсованому кільці; і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад,

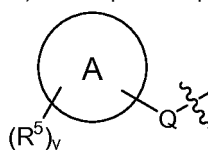


- 10 згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .  
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (L)

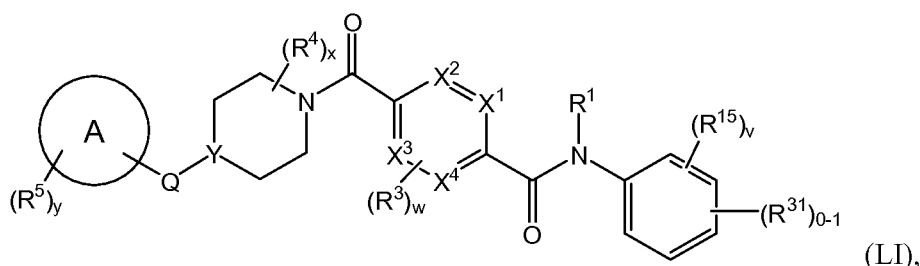


(L),

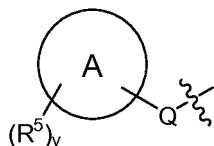
- 15 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з



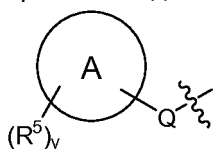
- 20 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, фенілметокси,  $-C(O)NHCH_2$ -феніл або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в мета-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в орто-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .  
25 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LI)



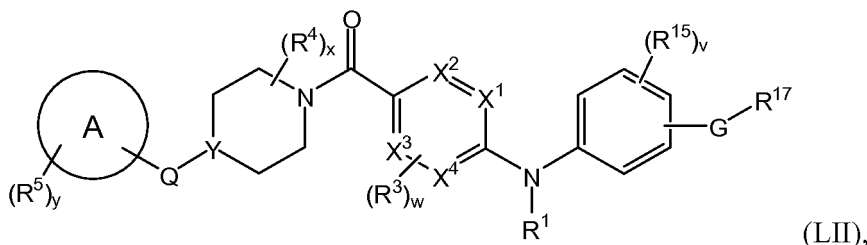
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , значення  $R^{31}$  визначене, як описано вище для  $R^{30}$  завідносно



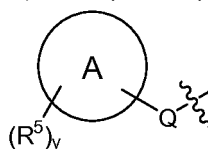
- фрагмента , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{31}$  являє собою Br. Згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент



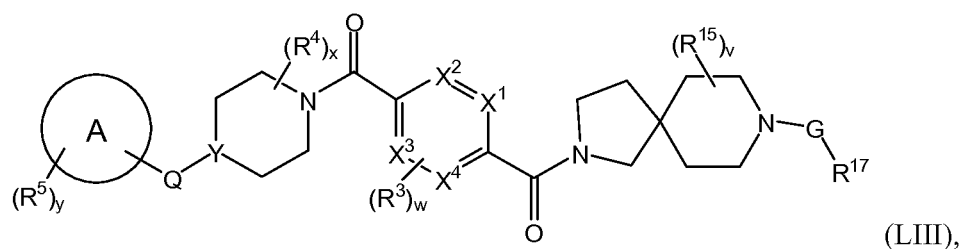
- являє собою бензил з 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в мета-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в орто-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення Y, являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ . Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LII)



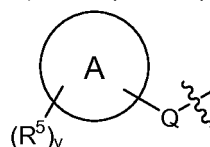
- в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з



- певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, фенокси, фенілметокси,  $-C(O)NHCH_2$ -феніл або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в мета-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений G і  $NR^1$  в орто-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ . Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LIII)

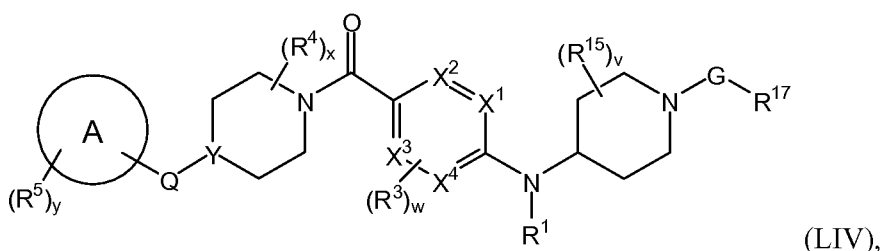


- 5 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N; кожний з  $v$   $R^{15}$  може бути розташований на будь-якому спіроконденсованому кільці; а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з

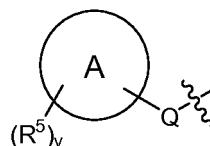


- 10 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x$   $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LIV)

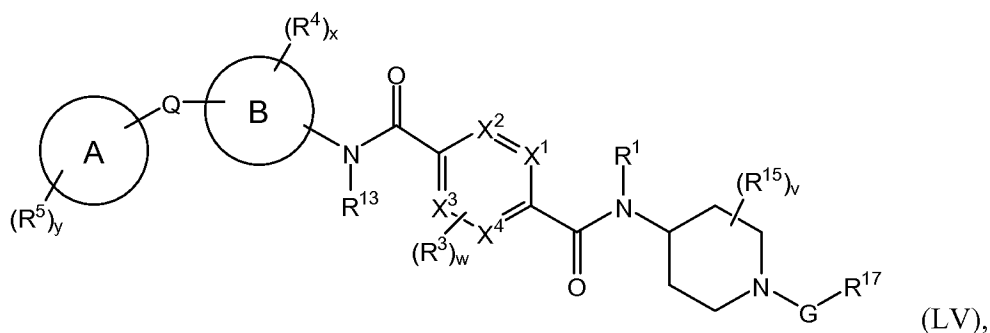


- 15 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з



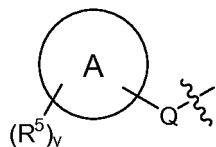
- 20 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x$   $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LV)



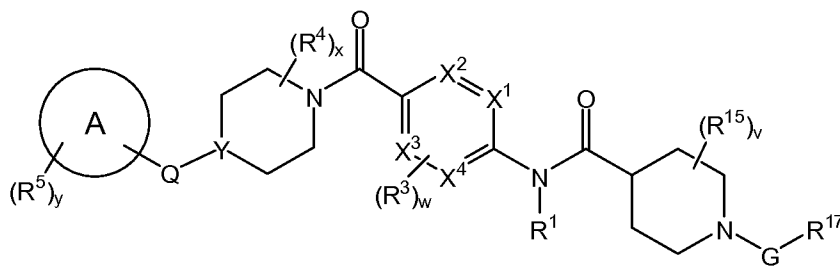
- 25 в якій позначена "B" кільцева система являє собою гетероарилен, один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і

$X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент



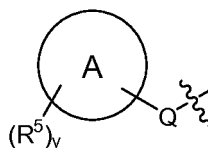
і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою піразолілен (наприклад, 1,3-піразолілен).

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LVI)



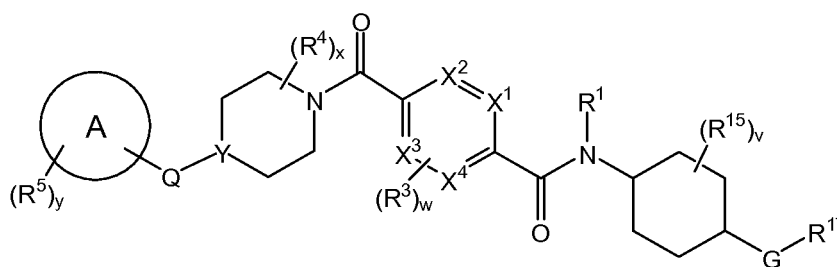
(LVI),

в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з



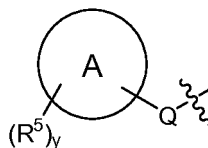
певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x$   $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LVII)



(LVII),

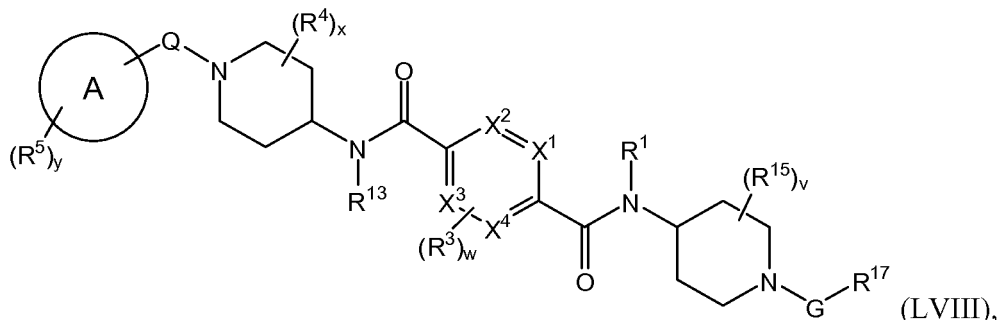
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з



певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Фрагменти  $NR^1$  і  $G-R^{17}$ , наприклад, можуть бути замісниками циклогексанового кільця в цис-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фрагменти  $NR^1$  і  $G-R^{17}$  можуть бути замісниками циклогексанового кільця в транс-положенні один відносно одного. Згідно з певними

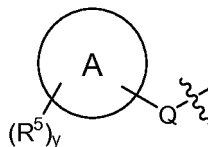
варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LVIII)



5

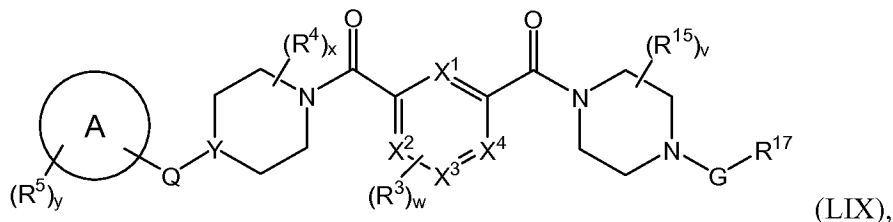
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ . Наприклад, згідно з



10

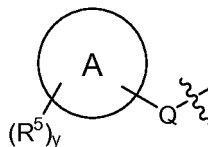
певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LIX)



15

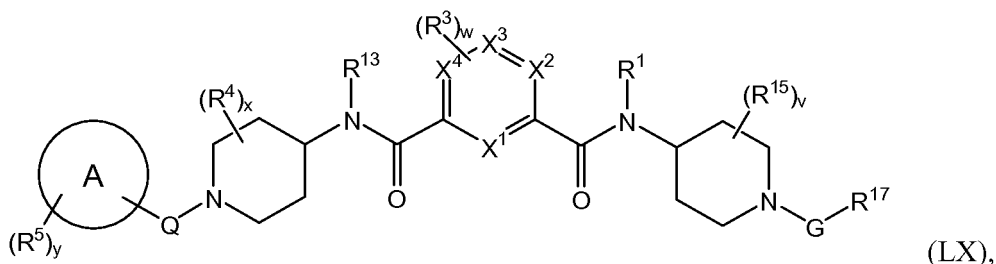
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ . Наприклад, згідно з



20

певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, 2-фенетил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x R^4$ .

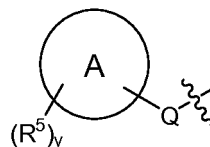
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LX)



25

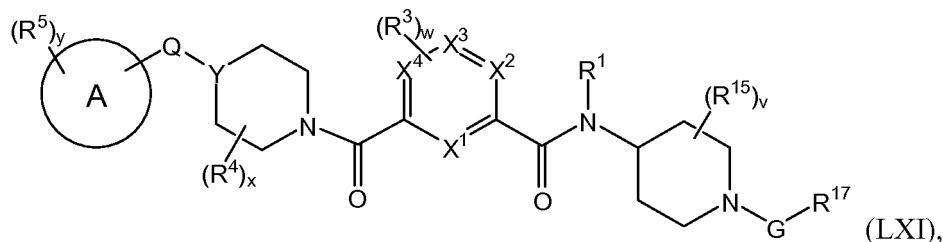
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C,

заміщений одним з  $w R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ . Наприклад, згідно з

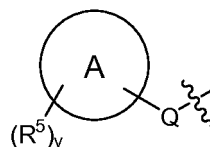


- 5 певними варіантами здійснення, фрагмент  $(R^5)_y-A-Q$  і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXI)

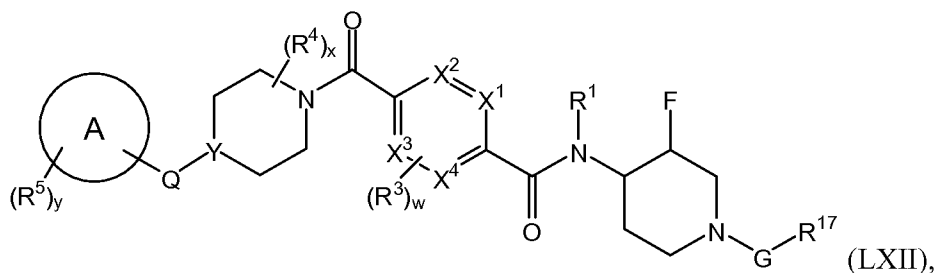


- 10 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ . Наприклад, згідно з

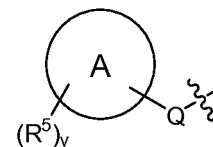


- 15 певними варіантами здійснення, фрагмент  $(R^5)_y-A-Q$  і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXII)

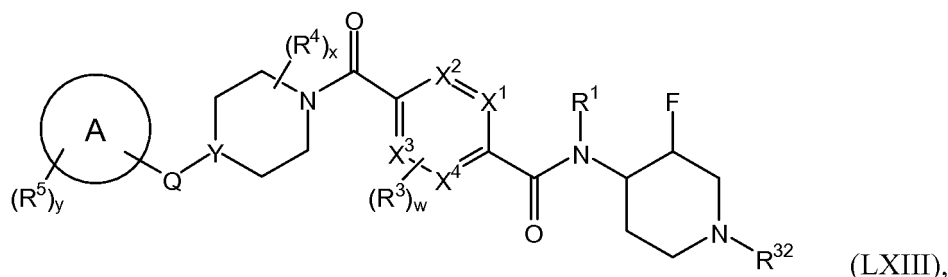


- 20 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w R^3$ . Згідно з певними варіантами здійснення, атом фтору і  $-NR^1$  розташовані на піперидині в цис-положенні один

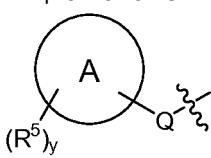


- 25 відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент  $(R^5)_y-A-Q$  і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x R^4$ .

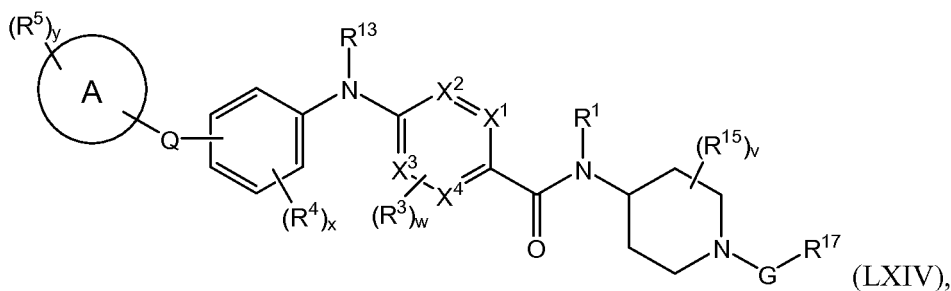
- 30 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXIII)



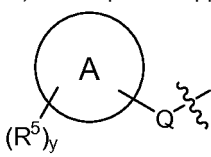
в якій  $R^{32}$  являє собою -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XIV). Згідно з певними варіантами здійснення,  $R^{32}$  являє собою H або метил. Згідно з певними варіантами здійснення, атом фтору і -NR<sup>1</sup> - розташовані на піперидині в цис-положенні один відносно одного. Згідно з

10 певними варіантами здійснення, фрагмент  і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x R<sup>4</sup>.

15 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXIV)

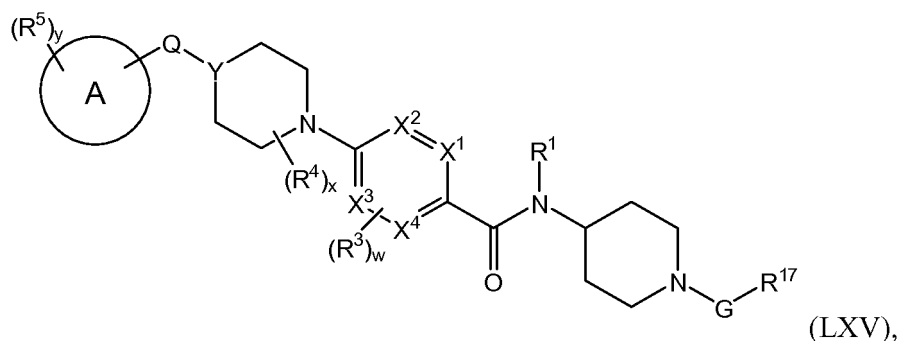


20 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

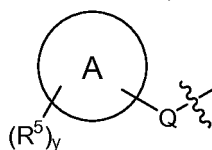
25 певними варіантами здійснення, фрагмент  і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і NR<sup>13</sup> в пара-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення, фенілен заміщений Q і NR<sup>13</sup> в мета-положенні один відносно одного.

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXV)



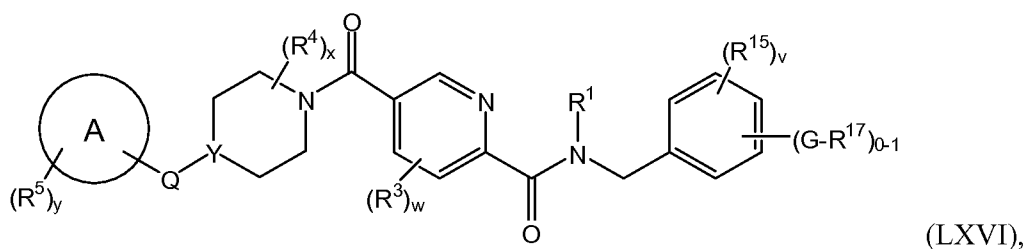


- 5 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з певними

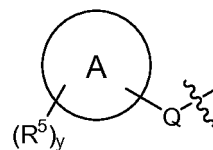


варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .

- 10 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXVI)

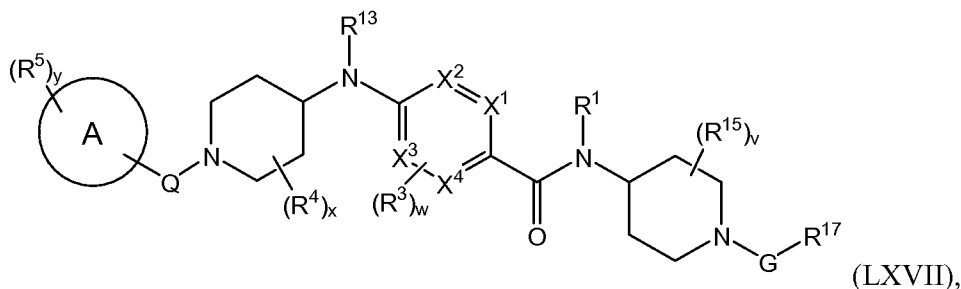


- 15 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII), і фрагмент  $G-R^{17}$  є необов'язковим. Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент  $G-R^{17}$

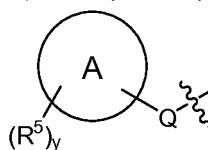


- 20 відсутній. Згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  (при наявності) незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXVII)

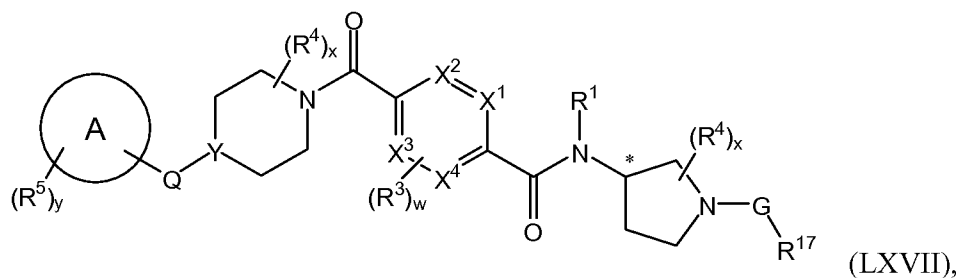


- 5 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

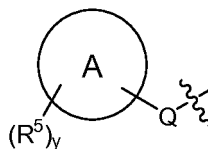


певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXVIII)

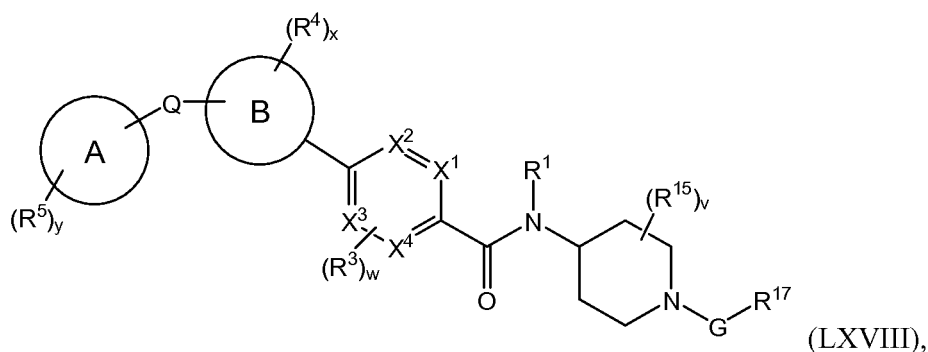


- 10 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

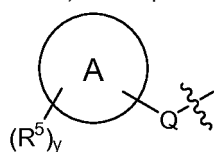


- 15 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, стереогенний центр, позначений «\*», є рацемічним. Згідно з іншими варіантами здійснення, він є енантімерно збагаченим, наприклад, в (R)-конфігурації (тобто, зв'язок вуглець- $NR^1$  розташований вище площини сторінки). Згідно з іншими варіантами здійснення, він є енантімерно збагаченим, наприклад, в (S)-конфігурації (тобто, зв'язок вуглець- $NR^1$  розташований нижче площини сторінки). Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x  $R^4$ .

- 20 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXVIII)
- 25

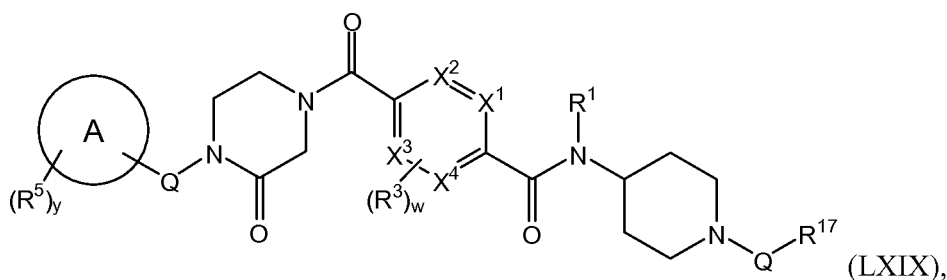


в якій позначена "B" кільцева система являє собою гетероарилен, один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент

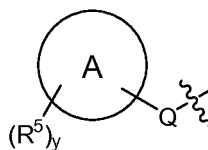


і фрагмент G- $R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, позначена "B" кільцева система являє собою триазолілен (наприклад, 1,2,3-триазол-1,4-ілен).

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXIX)

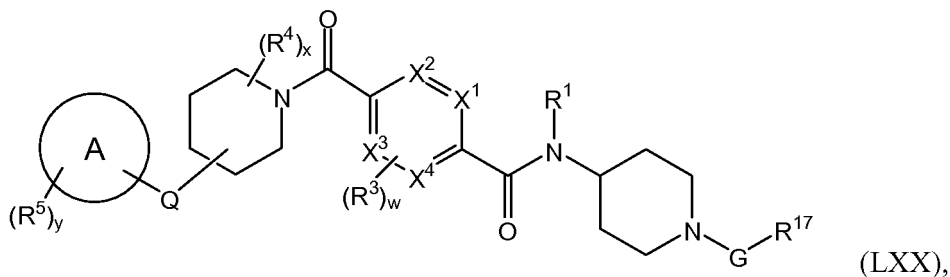


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з



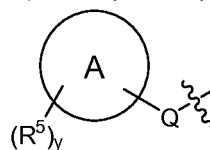
певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент G- $R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXX)

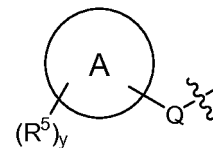


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище

застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

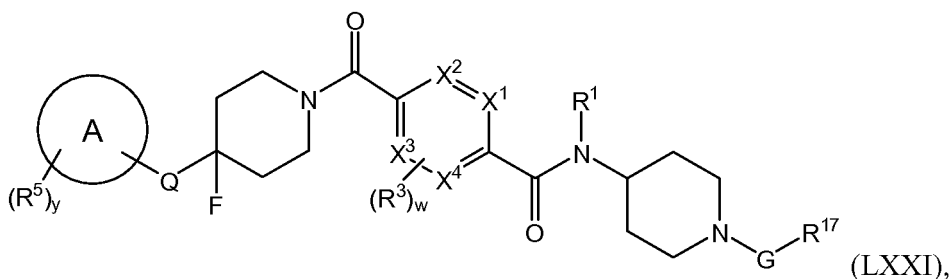


певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, бензоїл, 1-фтор-1-фенілметил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або

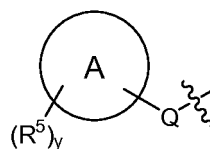


- 5 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент приєднаний в 4-положенні піперидину. Згідно з іншими варіантами здійснення, він приєднаний в 3-положенні піперидину. Згідно з іншими варіантами здійснення, він приєднаний в 2-положенні піперидину.

- 10 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXI)

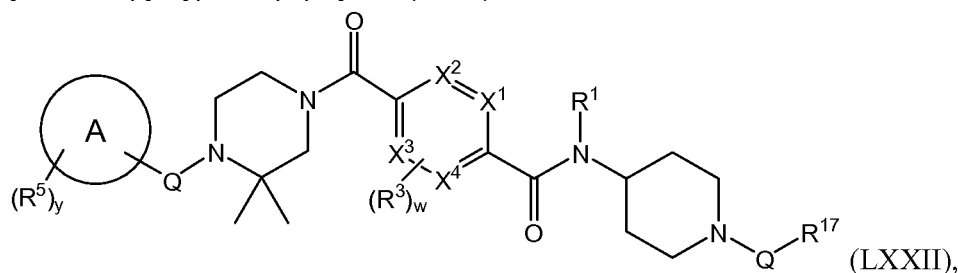


- 15 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з

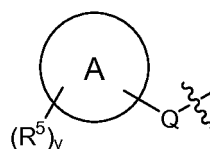


певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, бензоїл, 1-фтор-1-фенілметил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

- 20 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXII)

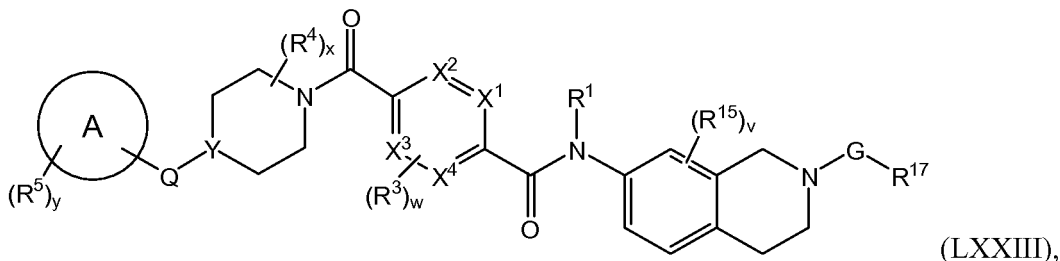


- 25 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з



певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>.

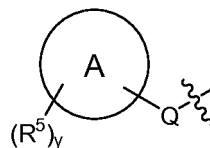
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXIII)



5

в якій один або два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>; кожний з R<sup>15</sup> являє собою замісник будь-якого з кілець 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну; і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення, X<sup>1</sup> являє собою N, а X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>. Наприклад, згідно з

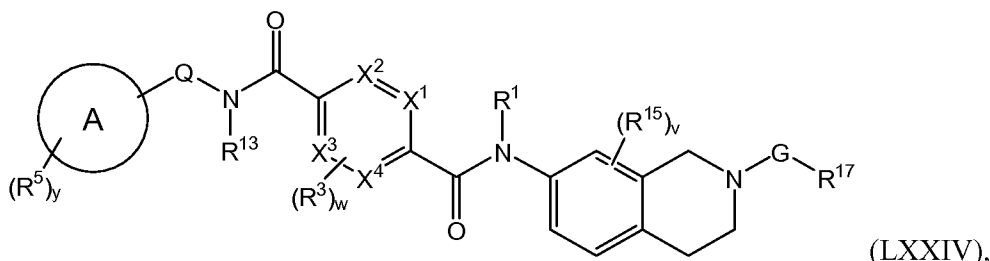
10



певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x R<sup>4</sup>.

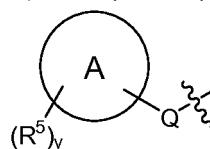
15

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXIV)



в якій один або два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>; кожний з R<sup>15</sup> являє собою замісник будь-якого з кілець 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну; і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення, X<sup>1</sup> являє собою N, а X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>. Наприклад, згідно з

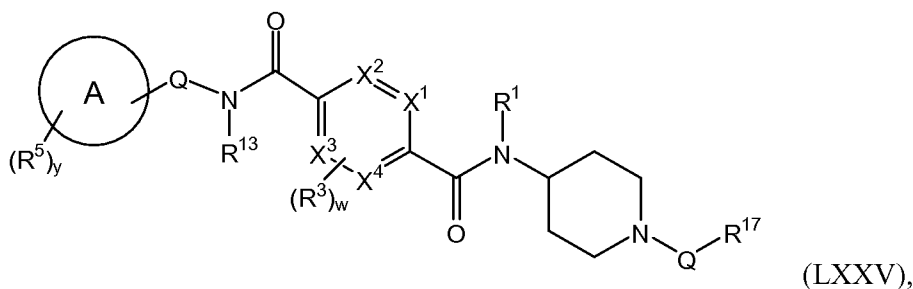
20



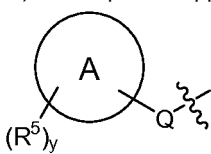
певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>.

25

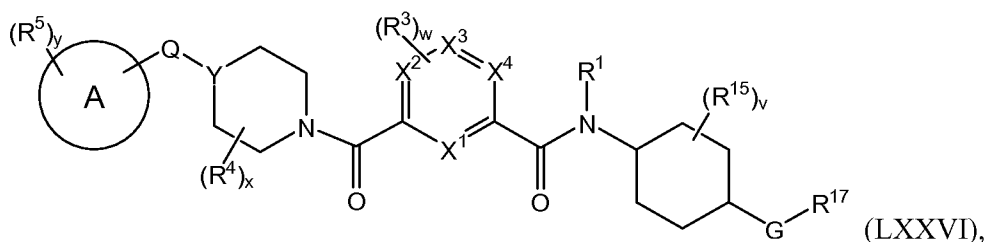
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXV)



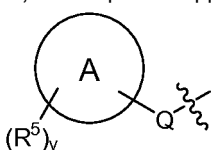
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з

певними варіантами здійснення, фрагмент  і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з іншими варіантами здійснення, фрагмент Q являє собою  $-O-CH_2-CH_2-$ .

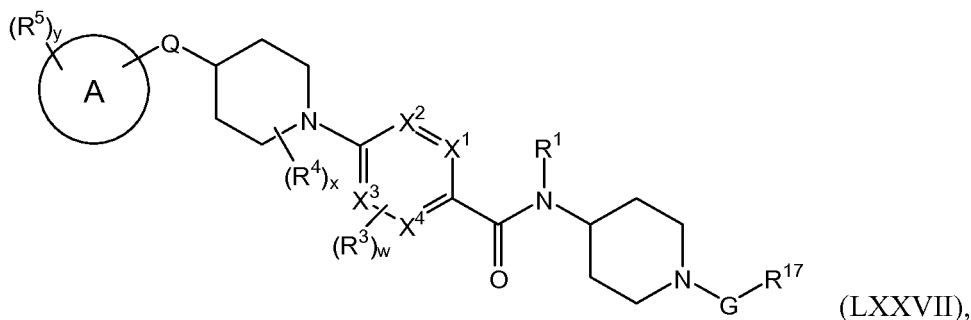
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXVI)



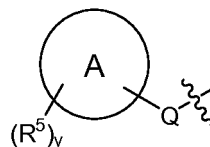
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з  $w$   $R^3$ . Наприклад, згідно з

певними варіантами здійснення, фрагмент  і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ . Згідно з певними варіантами здійснення,  $NR^1$  і  $-G-R^{17}$  розташовані на циклогексановому кільці в цис-положенні один відносно одного. Згідно з іншими варіантами здійснення,  $NR^1$  і  $-G-R^{17}$  розташовані на циклогексановому кільці в транс-положенні один відносно одного. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з  $x$   $R^4$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXVII)

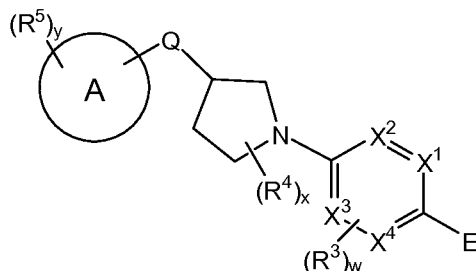


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Наприклад, згідно з



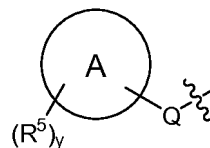
- 5 певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент  $G-R^{17}$  незалежно являють собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXVIII)



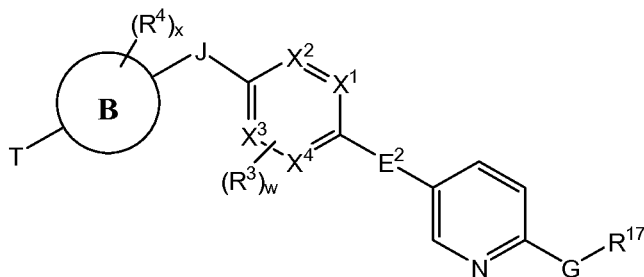
(LXXVIII),

- 10 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Фрагмент E може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII).



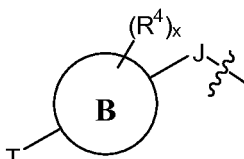
- 15 Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент і фрагмент E незалежно являють собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXIX)



(LXXIX),

- 20 в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ ,  $E^2$  являє собою  $-\text{CONR}^1-$  (наприклад,  $-\text{CONH}-$ ) або  $-\text{NR}^1\text{CO}-$  (наприклад,  $-\text{NHCO}-$ ), і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-XLIII. Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Фрагмент  $-G-R^{17}$  може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-LXXVIII.

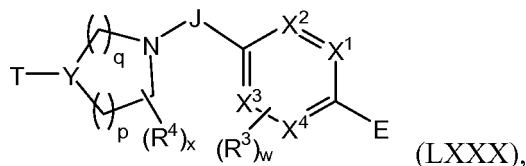


Незалежно, фрагмент

може бути, наприклад, таким як описаний

завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-LXXVIII. Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент Т і фрагмент G-R<sup>17</sup> незалежно являють собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з іншими варіантами здійснення, G являє собою O, CH<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>.

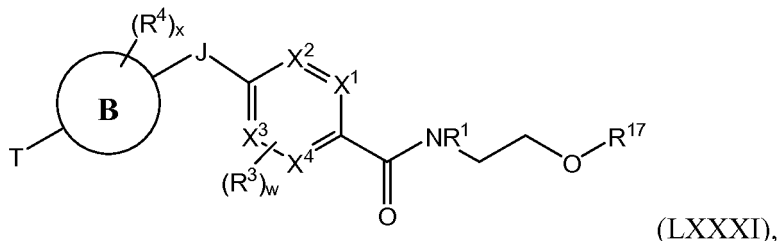
5 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXX)



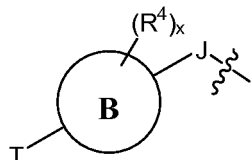
10 в якій два R<sup>4</sup> на різних атомах вуглецю об'єднуються з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіленового містка, один або два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>, і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення, X<sup>1</sup> являє собою N, а X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>. Фрагмент Е може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Незалежно, фрагмент Т може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LVII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент Т незалежно являє собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення, Y являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, Y являє собою CH або C, заміщений одним з x R<sup>4</sup>. Згідно з певними варіантами здійснення,



фрагмент 20 Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXXI)



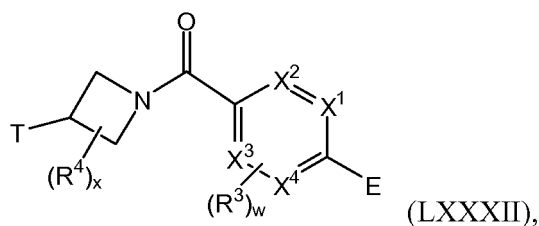
25 в якій один або два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>, і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення, X<sup>1</sup> являє собою N, а X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> являють собою CH або C, заміщений одним з w R<sup>3</sup>. Згідно з одним варіантом здійснення, R<sup>1</sup> являє собою H. Фрагмент -R<sup>17</sup> може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Незалежно, фрагмент



30 може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент Т являє собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>; і фрагмент R<sup>17</sup> являє собою феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище R<sup>30</sup>.

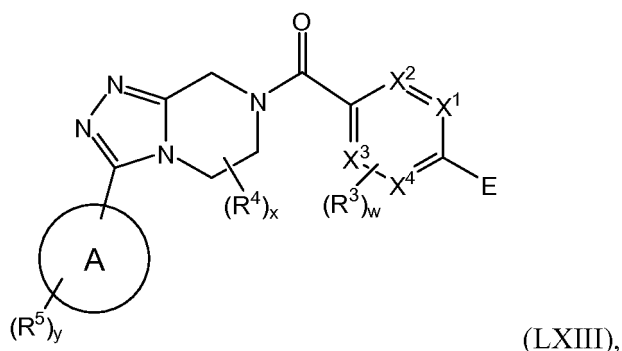
Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXXII)





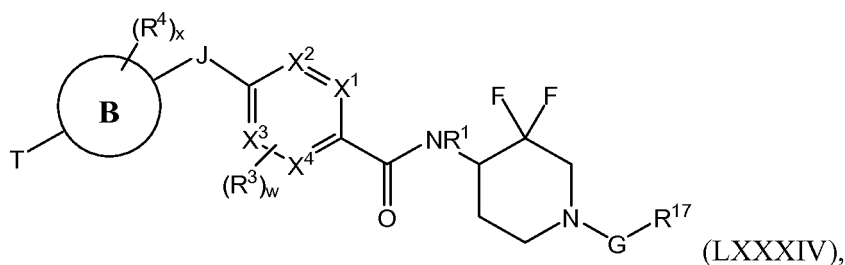
в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Фрагмент E може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Незалежно, фрагмент T може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент T являє собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXXIII)

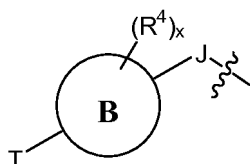


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XLIII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Фрагмент E може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Незалежно, фрагмент A-( $R^5$ )y може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент T являє собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення, розкриті в даному документі сполуки характеризуються структурною формулою (LXXXIV)

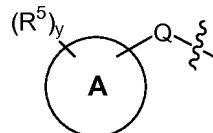


в якій один або два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою N, а інші являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ , і значення всіх інших змінних незалежно визначені, як описано вище застосовно до структурних формул (I)-(XXII). Згідно з одним варіантом здійснення,  $X^1$  являє собою N, а  $X^2$ ,  $X^3$  і  $X^4$  являють собою CH або C, заміщений одним з w  $R^3$ . Згідно з одним варіантом здійснення,  $R^1$  являє собою H. Фрагмент -G- $R^{17}$  може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Незалежно, фрагмент



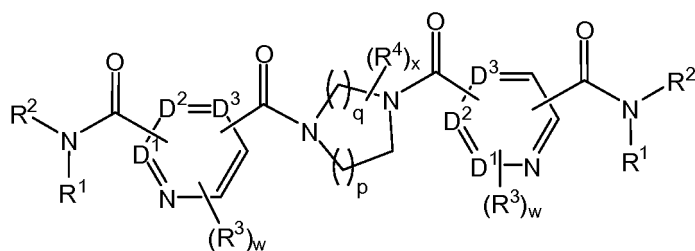
може бути, наприклад, таким як описаний завідносно будь-якої зі структурних формул (XIII)-(LXXVIII). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, фрагмент Т являє собою бензил, фенокси або феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ , і фрагмент  $R^{17}$  являє собою феніл, заміщений 0, 1 або 2 описаними вище  $R^{30}$ .

Згідно з певними варіантами здійснення сполук, що характеризуються структурними



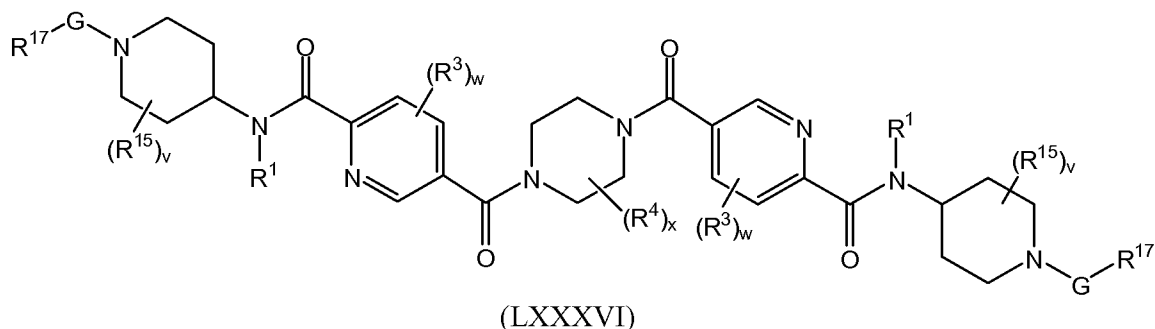
формулами (XIII)-(LXXVIII), фрагмент являє собою пара-(трифторметил)феніл, пара-фторфенокси, мета-хлор-пара-ціанофенокси, пара-трифторметилфенокси, мета, пара-дифторфенокси, мета-ціанофенокси, пара-хлорбензоїл, 2-(пара-фторфенокси)етил, мета-метоксифеніл, мета-фтор-пара-метоксибензил, пара-метилбензил,  $\alpha$ ,пара-дифторбензил, пара-фтор- $\alpha$ -гідроксибензил, 1-метил-1-фенілетил, пара-хлорфеніл, пара-ціанофенокси, бензолсульфоніл, тетрагідро-2H-піран-4-іл, 5-метилізоксазол-3-іл, пара-фторбензолсульфоніл, пара-метоксибензолсульфоніл, бензил, пара-ціан-орто-метоксифенокси, пара-метоксибензоїл, пара-метоксифенокси, бензоїл, пара-фторбензоїл, циклогексанкарбоніл, пара-метоксибензоїл, циклогексилметил, пірид-4-ил, пірид-4-илметил, фенокси, феніл, фенетил, пара-метоксифеніл, пара-фторфеніл, пара-ціанофеніл, пара-(трифторметил)бензил, пара-метоксибензил, пара-фторбензил, мета, мета-дифторбензил, пара-карбамоїлбензил, пара-(пентафторсульфаніл)бензил, пара-(пентафторсульфаніл)фенокси, пара-(циклопропілсульфоніл)фенокси, пара-(циклопропілсульфоніл)бензил, пара-(метилсульфоніл)бензил, пара-(метилсульфоніл)фенокси, пара-(трифторметилсульфоніл)фенокси, пара-(трифторметилсульфоніл)феніл, пара-(метилсульфоніл)феніл, пара-(диметилкарбамоїл)бензил, пара-(ізопропілсульфоніл)феніл, пара-(циклопропілсульфоніл)феніл, пара-азидобензоїл, орто, пара-дифторбензоїл, орто, пара-дифторбензокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, мета, пара-дифторбензоїл, пара-фторбензилокси, пара-(1-піролідиніл)бензоїл, пара-(трифторметилтіо)фенокси, мета-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси, пара-ацетамідофенокси, мета-ацетамідофенокси, пара-циклопропанкарбоксамідфенокси, пара-морфолінобензоїл, пара-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл, пара-метокси-орто-нітрофенокси, пара-(метилсульфініл)бензоїл, пара-(метилсульфонамідо)бензокси, пара-нітрофенокси, пара-амінофенокси або пара-ціанобензил.

Згідно з іншим аспектом, розкриття стосується сполук структурної формули (LXXXV)



(LXXXV)

в якій кожна із змінних незалежно визначена, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(LXXXIV). Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, сполука характеризується структурною формулою (LXXXVI)



в якій кожна із змінних незалежно визначена, як описано вище зазастосовно до структурних формул (I)-(LXXVIII).

Згідно з певними варіантами здійснення сполук, що характеризуються структурними формулами (XIII)-(LXXVI), описаних вище, фрагмент  $-G-R^{17}$  являє собою пара-хлорбензил, пара-фторбензил, пара-ціанобензил, пара-ціан-мета-фторбензил, пара-ціанобензоїл, пара-ціанобензолсульфоніл, циклогексанкарбоніл, бензоїл, бензил, феніл, циклогексилметил, фенокси, фенілметокси, 1-фенілетил, пара-нітрофеніл, ціанофеніл, пара-(трифторметил)феніл, пара-бромфеніл, 1H-пірол-3-іл, 4-морфолініл, 4-метилпіперазин-1-іл, пара-ціанобензилкарбамоїл, мета, мета-дифторбензил, пара-фтор-мета-метилбензил, пара-метоксибензил, пара-хлорбензил, пара-метилбензокси, мета-фторфенокси, пара-фторфенокси, мета-ціанофенокси, мета-метоксифенокси, мета-метилфенокси, пара-ціанофенокси, пара-фторфенокси, пірид-3-іл, тієн-3-іл, фенетил,  $\alpha$ -карбоетоксибензил, пірид-4-илметил, 1-(пара-ціанофеніл)-1-метилетил, пара-(трифторметил)бензолсульфоніл, пара-(трифторметил)фенокси, пара-(трифторметил)бензил, мета-(трифторметил)бензил, пара-метилсульфонілбензил, пара-метилсульфонілфенокси, пара-ацетилфенокси, пара-піролідінілбензил або пара-метоксибензил.

Як зможе визначити фахівець в даній галузі техніки, різні описані вище варіанти здійснення і характерні ознаки можуть бути об'єднані з утворенням інших варіантів здійснення, що передбачаються розкриттям даного винаходу. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення сполук певних структурних формул (I)-(LXXV), описаних вище, Q являє собою  $-CH_2-$ , як описано вище, і G являє собою  $-CH_2-$ , як описано вище. Згідно з іншим варіантом здійснення сполук певних структурних формул (I)-(LXXV), описаних вище, x дорівнює 0, і кожне w дорівнює 0. Згідно з іншим варіантом здійснення сполук певних структурних формул (I)-(LXXVI), x дорівнює 0, кожний w дорівнює 0, і кожне v дорівнює 0.

Більше того, різні фрагменти T-(кільцева система "B")- J-, описані вище завідносно будь-якої зі структурних формул (I)-(LXXVI), можуть бути об'єднані навколо центрального піридину, піразину, піридазину або піримідину (наприклад, будь-яким зі способів, описаним зазастосовно до структурних формул (IX)-XIII) з утворенням додаткових варіантів здійснення сполук, що спеціально передбачаються розкриттям даного винаходу.

Приклади сполук відповідно до структурної формули (I) включають сполуки, перераховані в таблиці 1. Вказані сполуки можуть бути отримані відповідно до описаних нижче загальних схем, наприклад, з використанням методик, аналогічних описаним нижче в розділі "Приклади".

Таблиця 1

№	Назва	Структура
1	N-(4-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
2	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(піперазин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
3	піридин-2,5-діїлбіс((4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон)	
4	N-(1-(4-ціанбензоїл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
5	N <sup>2</sup> -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-N <sup>5</sup> -(3-бензилфеніл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
6	N-(4-((4-ціанфеніл)сульфоніл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
7	N-(1-(циклогексанкарбоніл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
8	N-(1-(бензоїл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
9	N-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-3-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
10	N-(4-бензилфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
11	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-фенілфеніл)піколінамід	
12	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(3-фенілфеніл)піколінамід	
13	N-(1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
14	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(феніл)піперидин-4-іл)піколінамід	
15	4-((8-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколіноіл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл)метил)бензонітрил	
16	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-феноксифеніл)піколінамід	
17	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-(бензилокси)феніл)піридин-3-іл)метанон	
18	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(1-фенілетил)піперидин-4-іл)піколінамід	
19	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(2-фенілфеніл)піколінамід	
20	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-нітрофеніл)феніл)піколінамід	
21	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(3-феноксифеніл)піколінамід	
22	(6-(3-(бензилокси)феніл)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
23	N-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
24	N-(4-(4-ціанфеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
25	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)феніл)-піколінамід	
26	N-(4-бензоїлфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
27	N-(4-бензилоксифеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
28	N-(4-бромфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
29	N-(4-(4-метоксифеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
30	(6-(4-бензилфеніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
31	4-((2-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)метил)бензонітрил	
32	N-(4-(3-ціанфеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
33	(6-(3-фенілфеніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
34	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-феноксифеніламіно)піридин-3-іл)метанон	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
35	(6-(4-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніл)-піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
36	(6-(4-(ціанбензил)піперидин-4-іламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
37	(6-(4-фенілфеніламіно)піридин-3-іл) (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
38	N <sup>5</sup> -(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-3-іл)-N <sup>2</sup> -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
39	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(1H-пірол-3-іл)феніл)піколінамід	
40	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-морфолінофеніл)піколінамід	
41	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піколінамід	
42	(6-(3-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніл)-піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
43	N <sup>5</sup> -(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-4-іл)-N <sup>2</sup> -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
44	(6-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-4-іламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
45	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-4-іламіно)піколінамід	
46	(6-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-карбоксамідо)піридин-3-іл) (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
47	N-(4-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
48	(6-(4-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон	
49	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
50	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фтор-3-метилбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
51	N-(1-(4-хлорбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
52	N-(1-(4-хлорбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
53	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метилфенокси)феніл)піколінамід	
54	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метокси-фенокси)феніл)піколінамід	
55	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-фторфенокси)феніл)піколінамід	
56	N-(4-(3-ціанфенокси)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
57	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-метокси-фенокси)феніл)піколінамід	
58	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-метилфенокси)феніл)піколінамід	
59	N-(4-(4-ціанфенокси)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
60	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-фторфенокси)феніл)піколінамід	



Таблиця 1

№	Назва	Структура
61	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(піридин-3-іл)феніл)піколінамід	
62	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(тіофен-3-іл)феніл)піколінамід	
63	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
64	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-(6-(3-ціанфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
65	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
66	5-(4-(4-ціан-2-метокси-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
67	5-(4-(4-фтор-4-фтор-бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
68	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фтор-4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
69	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
70	5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
71	транс-N-(4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
72	5-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-N-(1-бензилпіперидин-4-іл)піколінамід	
73	піридин-2,5-діїлбіс((4-бензилпіперазин-1-іл)метанон)	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
74	6-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-N-(1-бензил-піперидин-4-іл)нікотинамід	
75	5,5'-(піперазин-1,4-діїлбіс(оксометилен))біс(N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід)	
76	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
77	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
78	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
79	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенілсульфоніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
80	5-(4-бензоїлпіперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
81	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-півалоїлпіперазин-1-карбоніл)піколінамід	
82	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(фенілсульфоніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
83	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
84	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піколінамід	
85	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
86	N <sup>2</sup> ,N <sup>6</sup> -біс(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,6-дикарбоксамід	
87	N <sup>2</sup> ,N <sup>6</sup> -біс(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,6-дикарбоксамід	
88	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-фенетилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)метанон	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
89	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(циклогексанкарбоніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
90	(4-фенетилпіперазин-1-іл)(5-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метанон	
91	(4-ізопропілпіперазин-1-іл) (6-(4-фенетилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)метанон	
92	піридин-2,5-ділбіс((4-фенетилпіперазин-1-іл)метанон)	
93	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-фенетилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метанон	
94	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метанон	
95	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(циклогексилметил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
96	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-4-іл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
97	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)піколінамід	
98	етил-2-(4-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід)-піперидин-1-іл)-2-фенілацетат	
99	N-(4-(4-ціанбензил)циклогексил)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
100	цис-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
101	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
102	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(цис-3-фторпіперидин-4-іл)піколінамід	
103	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
104	N-(цис-3-фтор-1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
105	N <sup>2</sup> -(1-бензилпіперидин-4-іл)-N <sup>5</sup> -(біфеніл-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
106	N <sup>2</sup> -(1-бензилпіперидин-4-іл)-N <sup>5</sup> -(біфеніл-3-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
107	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-фенілпіколінамід	
108	5-(4-бензилфеніламіно)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
109	5-(біфеніл-4-іламіно)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
110	5-(4-бензилпіперазин-1-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
111	N-(1-(2-(4-ціанфеніл)пропан-2-іл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
112	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(3-феноксифеніламіно)піколінамід	
113	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4-феноксифеніламіно)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
114	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(біфеніл-3-іламіно)піколінамід	
115	N-бензил-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
116	N-бензил-5-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)піколінамід	
117	5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
118	(R)-N-(1-(4-ціанбензил)піролідин-3-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
119	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4'-ціанбіфеніл-4-іламіно)піколінамід	
120	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-(4'-метоксибіфеніл-4-іламіно)піколінамід	
121	5-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
122	5-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
123	(S)-N-(1-(4-ціанбензил)піролідин-3-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
124	5-(4-бензилпіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
125	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
126	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-фенілпіперидин-4-іламіно)піколінамід	
127	N-(цис-1-(4-хлорбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
128	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
129	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
130	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
131	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
132	N-(2-(4-ціанбензил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
133	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2-фенілпропан-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
134	5-(4-(4-хлорфеніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
135	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
136	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
137	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
138	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(фтор(4-фторфеніл)метил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
139	5-(1-(4-хлорфеніл)піперидин-4-іламіно)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
140	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,5-дифторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
141	5-(4-(4-карбамоїлбензил)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
142	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-((4-фторфеніл)(гідрокси)метил)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
143	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
144	N <sup>2</sup> -(2-(4-ціанбензил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-N <sup>5</sup> -(4-фторбензил)піридин-2,5-дикарбоксамід	
145	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метилбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
146	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
147	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-метоксибензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
148	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
149	N <sup>2</sup> -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-N <sup>5</sup> -(2-(4-фторфенокси)етил)піридин-2,5-дикарбоксамід	
150	N-(цис-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
151	N-(транс-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
152	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
153	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(2-(4-фторбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
154	5-(4-(4-хлорбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
155	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
156	5-(4-(3-хлор-4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
157	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
158	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
159	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-3-(5,20-діоксо-24-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-7,10,13,16-тетраокса-4,19-діазатетракоз-1-иніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
160	5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
161	5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
162	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
163	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
164	трет-бутил-3-(2-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)карбамоїл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат	
165	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піколінамід	
166	N <sup>2</sup> -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-N <sup>5</sup> -(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	



Таблиця 1

№	Назва	Структура
167	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
168	N-((транс)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
169	N-((транс)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
170	N-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)біфеніл-4-карбоксамід	
171	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
172	N-((транс)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
173	1-(4-ціанбензил)-N-(5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	
174	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
175	1-(4-ціанбензил)-N-(5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-карбоксамід	
176	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-((S)-3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід	
177	N-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(4-фторфенокси)нікотинамід	
178	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
179	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
180	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
181	5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
182	(S)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід	
183	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
184	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-метоксифенокси)циклогексил)-піколінамід	
185	N-((цис)-4-(4-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
186	N-((цис)-4-(4-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
187	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-іл)піридин-3-іл)метанон	
188	4-(1-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-ілокси)бензонітрил	
189	(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)метанон	
190	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-піколінамід	
191	5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-(трифторметил)фенокси)-циклогексил)піколінамід	
192	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-(трифторметил)фенокси)-циклогексил)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
193	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-(трифторметил)фенокси)-циклогексил)піколінамід	
194	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
195	5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
196	5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
197	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
198	N-((цис)-4-(4-ціан-3-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
199	N-((цис)-4-(4-ціан-3-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
200	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
201	N-(1-(4-карбамоїлбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
202	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
203	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
204	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
205	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
206	5-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піразин-2-карбоксамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
207	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
208	5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
209	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-ціанфенокси)азетидин-1-карбоніл)піколінамід	
210	5-(3-(4-ціанфенокси)азетидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
211	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
212	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
213	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
214	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
215	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
216	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфонамідо)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
217	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфонамідо)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
218	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
219	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	
220	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбоксамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
221	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
222	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
223	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
224	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
225	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
226	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
227	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
228	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
229	6-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
230	6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
231	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
232	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
233	5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
234	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
235	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
236	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
237	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
238	N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
239	6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
240	6-(4-(4-азидбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
241	N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
242	5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)піколінамід	
243	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
244	6-(4-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
245	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
246	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
247	6-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
248	6-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
249	6-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
250	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
251	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(ізопропілсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
252	N-((транс))-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
253	N-((транс))-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
254	N-((транс))-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
255	N-((транс))-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
256	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
257	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
258	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
259	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
260	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(етилсульфоніл)бензоїл)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
261	N-(6-(4-фторфенілсульфоніл)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
262	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
263	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(2,2,2-трифторацетил)феніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
264	N <sup>2</sup> ,N <sup>5</sup> -біс(1-бензилпіперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід	
265	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піколінамід	
266	5-(4-(4-хлорбензоїл)піперидин-1-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
267	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід	
268	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
269	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
270	(S)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід	
271	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
272	5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
273	5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	



Таблиця 1

№	Назва	Структура
274	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
275	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід	
276	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід	
277	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(3-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
278	(R)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід	
279	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-((транс))-4-(4-ціанфенокси)-3-фторпіперидин-1-карбоніл)піколінамід	
280	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-((1R, 3r, 5S)-3-(4-ціанфенокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоніл)піколінамід	
281	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
282	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
283	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
284	етил-4-(1-(6-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)нікотиноїл)-піперидин-4-ілокси)бензоат	
285	5-(4-(4-ціанбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
286	5-(4-(4-ціан-2-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
287	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
288	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
289	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
290	трет-бутил-3-(2-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)пропілкарбамат	
291	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-3-(5,21-діоксо-25-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-8,11,14,17-тетраокса-4,20-діазапентакозил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
292	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-((S)-3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід	
293	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(пара-толілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
294	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
295	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
296	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
297	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
298	5-(4-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
299	N-((цис)-4-(3,5-дифторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
300	N-((цис)-4-(3,5-дифторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
301	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-іл)піколінамід	
302	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-іл)піколінамід	
303	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-піколінамід	
304	5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-піколінамід	
305	N-(2-(4-фторфенокси)етил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
306	5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(2-(4-фторфенокси)етил)піколінамід	
307	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензилокси)азетидин-1-карбоніл)піколінамід	
308	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензилокси)азетидин-1-карбоніл)піколінамід	
309	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
310	N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
311	N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
312	N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
313	5-(3-(4-ціанфенокси)азетидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
314	5-(3-(4-ціанфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
315	N-((1s, 4s)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
316	N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
317	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
318	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
319	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
320	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
321	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
322	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
323	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
324	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-нікотинамід	
325	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
326	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
327	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
328	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
329	5-(4-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
330	5-(4-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
331	5-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
332	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
333	трет-бутил-4-(6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамідо)-піперидин-1-карбоксилат	
334	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
335	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(піперидин-4-іл)нікотинамід	
336	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
337	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-морфолінобензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
338	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
339	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)феніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
340	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанфеніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
341	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід	
342	5-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
343	6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
344	6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
345	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
346	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
347	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
348	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
349	N-((транс))-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
350	N-((транс))-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
351	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
352	N-((транс))-3-фтор-1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
353	N-((транс))-3-фтор-1-(4-ізопропоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
354	N-((транс))-1-(4-ціан-3-фторбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
355	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(оксазол-4-илметил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
356	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(тіазол-2-илметил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
357	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
358	5-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
359	5-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
360	5-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
361	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	
362	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	
363	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
364	6-(4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
365	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
366	6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
367	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфонамідо)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
368	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
369	5-(4-(4-ціанбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
370	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(диметиламіно)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
371	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(17-оксо-20-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-4,7,10,13-тетраокса-16-азаїкозанамідо)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
372	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилтіо)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
373	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-нітробензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
374	1-(4-ціанбензил)-4-(5-(4-(4-(метилсульфинил)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід)-піперидин-1-оксид	
375	5-(4-(4-(1H-піразол-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід	
376	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-морфолінобензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
377	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	



Таблиця 1

№	Назва	Структура
378	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метокси-2-нітрофенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
379	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-5-(4-(4-морфолінобензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
380	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
381	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
382	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
383	6-(4-(2-ацетамідо-4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
384	6-(4-(2-аміно-4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
385	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(2-(диметиламіно)-4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
386	N <sub>3</sub> ,N <sub>6</sub> -біс(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридазин-3,6-дикарбоксамід	
387	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піридазин-3-карбоксамід	
388	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)піридазин-3-карбоксамід	
389	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метокси-2-(метилсульфонамідо)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
390	6-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
391	6-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
392	6-(4-(4-(1H-піразол-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
393	6-(4-(4-(1H-піразол-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
394	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метокси-2-(17-оксо-21-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-4,7,10,13-тетраокса-16-азагенейкозанагід)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
395	6-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
396	N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
397	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
398	N-(4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
399	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піридазин-3-карбоксамід	
400	N-(1-(4-амінобензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
401	N-(1-(4-ацетамідобензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
402	6-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
403	5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(14-оксо-18-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-4,7,10-триокса-13-азаоктадеканамідо)бензил)-піперидин-4-іл)піколінамід	
404	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід	
405	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід	
406	6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
407	6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
408	5-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід	
409	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
410	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметилтіо)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
411	6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
412	6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
413	6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
414	6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
415	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
416	трет-бутил-3-(5-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл)пропілкарбамат	
417	N-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
418	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід	
419	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(тіофен-2-карбоніл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
420	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
421	6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
422	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід	
423	6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід	
424	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
425	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
426	N-((3S, 4R)-3-фтор-1-((5-метилізоксазол-3-ил)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
427	N-((3S, 4R)-3-фтор-1-((2-метилтіазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
428	6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
429	6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
430	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
431	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
432	6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
433	6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
434	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
435	6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
436	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилтіо)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піридазин-3-карбоксамід	
437	6-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридазин-3-карбоксамід	
438	6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
439	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
440	6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
441	6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
442	N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
443	N-(1-(3-фтор-4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
444	6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
445	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(піперидин-4-іл)нікотинамід	
446	N-(1-(4-ізопропоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
447	N-(1-(4-ціан-3-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
448	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропансульфонамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
449	6-(4-(4-(циклопропансульфонамідо)-фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
450	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
451	N-((транс))-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
452	N-((3R, 4R)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
453	N-((3S, 4S)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
454	N-((цис)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
455	6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
456	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
457	6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід	
458	6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
459	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
460	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
461	N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
462	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
463	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
464	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
465	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піридин-3-іл)нікотинамід	
466	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піридин-3-іл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
467	N-(6-(4-фторфенілсульфоніл)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
468	N-(5-(4-ціанфенокси)піридин-2-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
469	N-(5-(4-ціанфенокси)піридин-2-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
470	6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
471	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
472	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
473	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
474	6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
475	6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
476	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
477	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
478	N-(6-(4-ціанфенокси)-2-метилпіридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
479	N-(6-(4-ціанфенокси)-2-метилпіридин-3-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	



Таблиця 1

№	Назва	Структура
480	N-(6-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)-піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
481	6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)-піридин-3-іл)нікотинамід	
482	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-метилнікотинамід	
483	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-метил-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід	
484	6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-N-метилнікотинамід	
485	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
486	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
487	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
488	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
489	N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(ізопропілсульфоніл)феніл)-піперазин-1-карбоніл)нікотинамід	
490	N-(1-(4-(диметилкарбамоїл)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
491	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	
492	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)піколінамід	
493	N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	

Таблиця 1

№	Назва	Структура
494	6-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
495	N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
496	N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
497	N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(пентафторсульфаніл)фенокси)-піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	
498	N-(1-(4-ціанбензил)-3,3-дифторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід	

Для спрощення, хімічні фрагменти визначені і згадуються по всьому описі початково як одновалентні хімічні фрагменти (наприклад, алкіл, арил і т. д.). Проте, такі терміни також використовують для вираження відповідних багатовалентних фрагментів у відповідних структурних випадках, зрозумілих фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, хоча "алкільний" фрагмент може стосуватися одновалентного радикала (наприклад,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), у деяких випадках двовалентний зв'язувальний фрагмент може являти собою "алкіл", при цьому фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що алкіл буде являти собою двовалентний радикал (наприклад,  $\text{C}_2\text{алкілен -CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  може бути описаний як  $\text{C}_2\text{алкільна група}$ ), що еквівалентно терміну "алкілен". (За аналогією, у випадках, коли потрібен двовалентний фрагмент, і він визначений як "арил", фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що термін "арил" стосується відповідного двовалентного фрагменту, арилену). Мається на увазі, що всі атоми мають своє нормальне число валентностей для утворення зв'язків (тобто, 4 для вуглецю, 3 для N, 2 для O і 2, 4 або 6 для S, залежно від ступеня окислювання S). Атоми азоту в розкритих у даному документі сполуках можуть бути гіпервалентними, наприклад, або N-оксид тетразаміщена амонієва сіль. В окремих випадках, фрагмент може бути визначений, наприклад, як  $(\text{A})_a\text{-B-}$ , де a дорівнює 0 або 1. У таких випадках, якщо a дорівнює 0, то фрагмент являє собою B-, а якщо a дорівнює 1, то фрагмент являє собою A-B-.

Використовуваний у даному документі термін "алкіл" включає алкільні, алкенільні й алкінільні групи з запланованого числа атомів вуглецю, бажано, від 1 приблизно до 12 атомів вуглецю (тобто, включаючи 1 і 12). Термін " $\text{C}_m\text{-C}_n\text{алкіл}$ " означає алкільну групу, що містить від m до n атомів вуглецю (тобто, включаючи m і n). Термін " $\text{C}_m\text{-C}_n\text{алкіл}$ " означає алкільну групу, що містить від m до n атомів вуглецю. Наприклад, " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ " являє собою алкільну групу, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Алкіл і алкільні групи можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими і, залежно від контексту, можуть бути одновалентним радикалом або двовалентним радикалом (тобто, алкіленовою групою). У випадку алкілу або алкільної групи, що не містить атоми вуглецю (тобто, " $\text{C}_0\text{алкіл}$ "), група просто являє собою одинарний ковалентний зв'язок, якщо він є двовалентним радикалом, або являє собою атом водню, якщо він є одновалентним радикалом. Наприклад, фрагмент " $\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{алкіл)-Ar}$ " означає сполуку необов'язково заміщеного арилу через одинарний зв'язок або алкіленовий місток, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади "алкілу" включають, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізо-, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, 3-етилбутіл, 3-гексеніл і пропаргіл. Якщо число атомів вуглецю не вказано, то "алкіл" або "алкільний" фрагмент містить від 1 до 12 атомів вуглецю.

Термін "галогеналкіл" являє собою алкільну групу, заміщену одним або декількома атомами галогену, наприклад F, Cl, Br і I. Більш конкретний термін, наприклад, "фторалкіл" являє собою алкільну групу, заміщену одним або декількома атомами фтору. Приклади "фторалкілу"

включають фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторетил, гексафторізопропіл, і т. п. Відповідно до визначених варіантів здійснення розкритих у даному документі сполук, кожен галогеналкіл являє собою фторалкіл.

Термін "арил" стосується ароматичної карбоциклічної кільцевої системи, що містить одне кільце (наприклад, феніл), що необов'язково конденсований з іншими ароматичними вуглеводневими кільцями або неароматичними вуглеводневими кільцями. "Арил" включає кільцеві системи, що містять декілька конденсованих кілець і в яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил). Приклади алкільних груп включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, інданіл, інденіл, дигідронафтил, флуореніл, тетралініл, 2,3-дигідробензофураніл і 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензо[а]циклогептеніл. У даному документі, арильні групи є незаміщеними або, якщо вони визначені як "необов'язково заміщені" і якщо не вказане інше, вони можуть бути заміщені в одному або декількох положеннях, що підходять для заміщення, різними групами, описаними нижче.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної кільцевої системи, що містить в ароматичному кільці щонайменше один гетероатом, вибраний з азоту, кисню і сірки. Гетероарил може бути конденсований з одним або декількома циклоалкільними або гетероциклоалкільними кільцями. Приклади гетероарильних груп включають, наприклад, піридил, піримідиніл, хінолініл, бензотієніл, індоліл, індолініл, піридазиніл, піразиніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, імідазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, індолізиніл, індазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, бензо[1,4]оксазиніл, триазоліл, тетразоліл, ізотіазоліл, нафтиридиніл, ізохроманіл, хроманіл, тетрагідроізохінолініл, ізоіндолініл, ізобензотетрагідрофураніл, ізобензотетрагідротієніл, ізобензотієніл, бензоксазоліл, піридопіридиніл, бензотетрагідрофураніл, бензотетрагідротієніл, пуриніл, бензодіоксоліл, триазиніл, птеридиніл, бензотіазоліл, імідазопіридиніл, імідазотіазоліл, дигідробензізоксазиніл, бензізоксазиніл, бензоксазиніл, дигідробензізотіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, хромоніл, хроманоніл, піридиніл-N-оксид, тетрагідрохінолініл, дигідрохінолініл, дигідрохіноліноніл, дигідроізохіноліноніл, дигідрокумариніл, дигідроізокумариніл, ізоіндоліноніл, бензодіоксаніл, бензоксазоліноніл, піроліл-N-оксид, піримідиніл-N-оксид, піридазиніл-N-оксид, піразиніл-N-оксид, хінолініл-N-оксид, індоліл-N-оксид, індолініл-N-оксид, ізохіноліл-N-оксид, хіназолініл-N-оксид, хіноксалініл-N-оксид, фталазиніл-N-оксид, імідазоліл-N-оксид, ізоксазоліл-N-оксид, оксазоліл-N-оксид, тіазоліл-N-оксид, індолізиніл-N-оксид, індазоліл-N-оксид, бензотіазоліл-N-оксид, бензімідазоліл-N-оксид, піроліл-N-оксид, оксадіазоліл-N-оксид, тіадіазоліл-N-оксид, триазоліл-N-оксид, тетразоліл-N-оксид, бензотіопіраніл-S-оксид, бензотіопіраніл-S, S-діоксид. Переважні гетероарильні групи включають піридил, піримідил, хінолініл, індоліл, піроліл, фураніл, тієніл і імідазоліл, піразоліл, індазоліл, тіазоліл і бензотіазоліл. Відповідно до визначених варіантів здійснення, кожен гетероарил вибирають з піридили, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, імідазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, фуранілу, тієнілу, піролілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу, триазолілу, тетразолілу, ізотіазолілу, піридиніл-N-оксиду, піроліл-N-оксиду, піримідиніл-N-оксиду, піридазиніл-N-оксиду, піразиніл-N-оксиду, імідазоліл-N-оксиду, ізоксазоліл-N-оксиду, оксазоліл-N-оксиду, тіазоліл-N-оксиду, піроліл-N-оксиду, оксадіазоліл-N-оксиду, тіадіазоліл-N-оксиду, триазоліл-N-оксиду і тетразоліл-N-оксиду. Переважні гетероарильні групи включають піридил, піримідил, хінолініл, індоліл, піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, піразоліл, індазоліл, тіазоліл і бензотіазоліл. У даному документі, гетероарильні групи є незаміщеними або, якщо вони визначені як "необов'язково заміщені" і якщо не вказане інше, вони можуть бути заміщені в одному або декількох положеннях, що підходять для заміщення, різними групами, описаними нижче.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується неароматичного кільця або кільцевої системи, що містить щонайменше один гетероатом, який переважно вибирають з азоту, кисню і сірки, причому згаданий гетероатом знаходиться в неароматичному кільці. Гетероциклоалкіл може бути насиченим (тобто, гетероциклоалкіл) або частково ненасиченим (тобто, гетероциклоалкеніл). Гетероциклоалкільне кільце необов'язково конденсоване з іншими гетероциклоалкільними кільцями і/або неароматичними вуглеводневими кільцями і/або фенільними кільцями. Відповідно до визначених варіантів здійснення, гетероциклоалкільні групи містять від 3 до 7 членів в одному кільці. Відповідно до інших варіантів здійснення, гетероциклоалкільні групи містять 5 або 6 членів в одному кільці. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, наприклад, азабіцикло[2.2.2]октил (у кожному випадку також "хінуклідиніл" або похідне хінуклідину), азабіцикло[3.2.1]октил, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл-S-оксид, тіоморфолініл-S, S-діоксид, 2-оксазолідоніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піперазиноніл, піролідиніл, азепаніл, азетидиніл, піролініл, тетрагідропіраніл,

піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл, ізоіндоліндіоніл, гомопіперидиніл, гомоморфолініл, гомотіоморфолініл, гомотіоморфолініл-S, S-діоксид, оксазолідиноніл, дигідропіразоліл, дигідропіроліл, дигідропіразиніл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідрофурил, дигідропіраніл, імідазолідоніл, тетрагідротієніл-S-оксид, тетрагідротієніл-S, S-діоксид і гомотіоморфолініл-S-оксид. Особливо бажані гетероциклоалкільні групи включають морфолініл, 3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, азабіцикло[2.2.2]октил,  $\gamma$ -бутиролактоніл (тобто, оксо-заміщений тетрагідрофураніл),  $\gamma$ -бутиролактаміл (тобто, оксо-заміщений піролідін), піролідиніл, піперазиніл, азепаніл, азетидиніл, тіоморфолініл, тіоморфолініл-S, S-діоксид, 2-оксазолідоніл, імідазолідоніл, ізоіндоліндіоніл, піперазиноніл. У даному документі, гетероциклоалкільні групи є незаміщеними або, якщо вони визначені як "необов'язково заміщені" і якщо не вказане інше, вони можуть бути заміщені в одному або декількох положеннях, що підходять для заміщення, різними групами, описаними нижче.

Термін "циклоалкіл" стосується неароматичного карбоциклічного кільця або кільцевої системи, яка може бути насиченою (тобто, циклоалкіл) або частково ненасиченою (тобто, циклоалкеніл). Циклоалкільне кільце необов'язково конденсоване з іншими циклоалкільними кільцями або приєднане до них іншим способом (наприклад, містчковими системами). Переважні циклоалкільні групи містять від 3 до 7 членів в одному кільці. Більш переважні циклоалкільні групи містять 5 або 6 членів в одному кільці. Приклади циклоалкільних груп включають, наприклад, циклогексил, циклопентил, циклобутил, циклопропіл, тетрагідронафтил і біцикло[2.2.1]гептан. У даному документі, циклоалкільні групи є незаміщеними або, якщо вони визначені як "необов'язково заміщені" і якщо не вказане інше, вони можуть бути заміщені в одному або декількох положеннях, що підходять для заміщення, різними групами.

Термін "окса" означає двовалентний кисневий радикал у ланцюзі, іноді позначений як -O-.

Термін "оксо" означає кисень з подвійним зв'язком, іноді позначений як =O або, наприклад, може використовуватися при описі карбонілу "C(O)" для позначення вуглецю, заміщеного оксо.

Термін "електроноакцепторна група" означає групу, яка акцептує електронну щільність у структури, до якої приєднана, подібно до аналогічно приєданого атома водню. Наприклад, електроноакцепторні групи можуть бути вибрані з групи, яка складається з галогену, ціано,  $-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-O-(C_1-C_4\text{фторалкіл})$ ,  $-C(O)-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(C_0-C_4\text{алкіл})(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-S(O)_2O-(C_0-C_4\text{алкіл})$ ,  $-SF_5$ ,  $NO_2$  і  $-C(O)-H_{\text{св}}$ , де  $H_{\text{св}}$  включає атом азоту, до якого приєднаний  $-C(O)-$ , де алкіл, фторалкіл або гетероциклоалкіл не заміщений арил-, гетероарил-, циклоалкіл- або гетероциклоалкілвмісною групою.

При використанні для модифікації конкретної групи або радикала термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню конкретної групи або радикала, кожен незалежно один від одного, заміщені однаковими або різними заміщувальними групами, визначеними нижче.

Якщо не вказане інше, то заміщувальні групи для заміщення атомів водню на насичених атомах вуглецю в конкретній групі або радикалі являють собою  $-R^{60}$ , галоген,  $-O-M^+$ ,  $=O$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S-M^+$ ,  $=S$ ,  $-NR^{80}R^{80}$ ,  $=NR^{70}$ ,  $=N-OR^{70}$ , тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N^2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_2O^+M^+$ ,  $-SO_2OR^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_2O^+M^+$ ,  $-OSO_2OR^{70}$ ,  $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-C(O)O^+M^+$ ,  $-C(O)OR^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OC(O)O^+M^+$ ,  $-OC(O)OR^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2-M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  і  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ . Кожен  $R^{60}$  незалежно вибирають із групи, яка складається з алкілу, гетероалкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу і гетероарилалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 групами, вибраними з групи, яка складається з галогену,  $-O-M^+$ ,  $=O$ ,  $-OR^{71}$ ,  $-SR^{71}$ ,  $-S-M^+$ ,  $=S$ ,  $-NR^{81}R^{81}$ ,  $=NR^{71}$ ,  $=N-OR^{71}$ , тригалогенметилу,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N^2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{71}$ ,  $-SO_2O^+M^+$ ,  $-SO_2OR^{71}$ ,  $-OSO_2R^{71}$ ,  $-OSO_2O^+M^+$ ,  $-OSO_2OR^{71}$ ,  $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{71})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{71})_2$ ,  $-C(O)R^{71}$ ,  $-C(S)R^{71}$ ,  $-C(NR^{71})R^{71}$ ,  $-C(O)O^+M^+$ ,  $-C(O)OR^{71}$ ,  $-C(S)OR^{71}$ ,  $-C(O)NR^{81}R^{81}$ ,  $-C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$ ,  $-OC(O)R^{71}$ ,  $-OC(S)R^{71}$ ,  $-OC(O)O^+M^+$ ,  $-OC(O)OR^{71}$ ,  $-OC(S)OR^{71}$ ,  $-NR^{71}C(O)R^{71}$ ,  $-NR^{71}C(S)R^{71}$ ,  $-NR^{71}CO_2-M^+$ ,  $-NR^{71}CO_2R^{71}$ ,  $-NR^{71}C(S)OR^{71}$ ,  $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$ ,  $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$  і  $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$ . Кожен  $R^{70}$  незалежно являє собою водень або  $R^{60}$ , кожен  $R^{80}$  незалежно являє собою  $R^{70}$  або, як альтернатива, два  $R^{80}$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний гетероциклоалкіл, що може необов'язково містити від 1 до 4 однакових або різних додаткових гетероатомів, вибраних із групи, яка складається з O, N і S, причому N може містити -H або замісник  $C_1-C_3$ алкіл; і кожен  $M^+$  являє собою протійон із сумарним одинарним позитивним зарядом. Кожен  $R^{71}$  незалежно являє собою водень або  $R^{61}$ , де  $R^{61}$  являє собою алкіл,

гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил і гетероарилалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 групами, вибраними з групи, яка складається з галогену,  $-O-M^+$ ,  $=O$ ,  $-OR^{72}$ ,  $-SR^{72}$ ,  $-S-M^+$ ,  $=S$ ,  $-NR^{82}R^{82}$ ,  $=NR^{72}$ ,  $=N-OR^{72}$ , тригалогенметилу,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N^2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{71}$ ,  $-SO_2O^+M^+$ ,  $-SO_2OR^{72}$ ,  $-OSO_2R^{72}$ ,  $-OSO_2O^+M^+$ ,  $-OSO_2OR^{72}$ ,  $-P(O)(O^+)(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{72})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{72})_2$ ,  $-C(O)R^{72}$ ,  $-C(S)R^{72}$ ,  $-C(NR^{72})R^{72}$ ,  $-C(O)O^+M^+$ ,  $-C(O)OR^{72}$ ,  $-C(S)OR^{72}$ ,  $-C(O)NR^{82}R^{82}$ ,  $-C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$ ,  $-OC(O)R^{72}$ ,  $-OC(S)R^{72}$ ,  $-OC(O)O^+M^+$ ,  $-OC(O)OR^{72}$ ,  $-OC(S)OR^{72}$ ,  $-NR^{72}C(O)R^{72}$ ,  $-NR^{72}C(S)R^{72}$ ,  $-NR^{72}CO_2-M^+$ ,  $-NR^{72}CO_2R^{72}$ ,  $-NR^{72}C(S)OR^{72}$ ,  $-NR^{72}C(O)NR^{82}R^{82}$ ,  $-NR^{72}C(NR^{72})R^{72}$  і  $-NR^{72}C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$ , і кожен  $R^{81}$  незалежно являє собою  $R^{71}$  або, як альтернатива, два  $R^{81}$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний гетероциклоалкіл, що може необов'язково містити від 1 до 4 однакових або різних додаткових гетероатомів, вибраних із групи, яка складається з O, N і S, причому N може містити -H або замісник  $C_1$ - $C_3$ алкіл. Кожен  $R^{72}$  незалежно являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_1$ - $C_6$ фторалкіл; кожен  $R^{82}$  незалежно являє собою  $R^{72}$  або, як альтернатива, два  $R^{82}$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний гетероциклоалкіл, що може необов'язково містити 1, 2, 3 або 4 однакових або різних гетероатомів, вибраних із групи, яка складається з O, N і S, причому N може містити -H або замісник  $C_1$ - $C_3$ алкіл. Кожен  $M^+$  може незалежно являти собою, наприклад, іон лужного металу, такий як  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$ ; іон амонію, такий як  $+N(R^{60})_4$ ; або іон лужноземельного металу, такий як  $[Ca^{2+}]_{0,5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0,5}$  або  $[Ba^{2+}]_{0,5}$  (підрядковий індекс 0,5 означає, наприклад, що один із протиіонів для таких двовалентних іонів лужноземельного металу може являти собою іонізовану форму розкритої в даному документі сполуки, а інший являє собою типовий протиіон, такий як хлорид; або дві іонізовані розкриті в даному документі молекули можуть служити як протиіони для таких двовалентних іонів лужноземельного металу; або двічі іонізована сполука може служити як протиіон для таких двовалентних іонів лужноземельного металу). Мається на увазі, що як конкретні приклади  $-NR^{80}R^{80}$  включає  $-NH_2$ ,  $-NH$ -алкіл,  $N$ -піролідиніл,  $N$ -піперазиніл, 4-метилпіперазин-1-іл і  $N$ -морфолініл. Відповідно до визначених варіантів здійснення, кожен  $R^{60}$  являє собою H або незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Відповідно до визначених варіантів здійснення кожен  $R^{70}$  являє собою H або незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Відповідно до визначених варіантів здійснення кожен  $R^{80}$  являє собою H або незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл.

Якщо не вказане інше, то заміщувальні групи для атомів водню на насичених атомах вуглецю в "заміщених" алкенових, алкинових, арильних і гетероарильних групах являють собою  $-R^{60}$ , галоген,  $-O-M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S-M^+$ ,  $-NR^{80}R^{80}$ , тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3^+M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^+M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-C(O)OR^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2^+M^+$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2^+M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  і  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ , де значення  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  і  $M^+$  визначені раніше.

Якщо не вказане інше, то заміщувальні групи для атомів водню на атомах азоту в "заміщених" гетероалкільних і гетероциклоалкільних групах являють собою  $-R^{60}$ ,  $-O-M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S-M^+$ ,  $-NR^{80}R^{80}$ , тригалогенметил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-S(O)_2O^+M^+$ ,  $-S(O)_2OR^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OS(O)_2O^+M^+$ ,  $-OS(O)_2OR^{70}$ ,  $-P(O)(O^+)(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-C(O)OR^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OC(O)OR^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  і  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ , де значення  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  і  $M^+$  визначені раніше.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, описаних вище, заміщувальні групи на атомах вуглецю можуть також або альтернативно являти собою  $-SF_5$ .

Відповідно до визначених варіантів здійснення розкритих у даному документі сполук, група, яка є заміщеною, містить 1, 2, 3 або 4 замісники, 1, 2 або 3 замісники, 1 або 2 замісники або 1 замісник.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений алкіл", якщо не вказане інше, заміщений галогеном (наприклад, F, Cl), незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкокси (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6$ галогеналкокси) (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1-C_6$ галогеналкіл),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, причому кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ -

$C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений алкіл" також або альтернативно необов'язково заміщений  $-N_3$  або  $-SF_5$ .

Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений арил", якщо не вказане інше, заміщений галогеном (наприклад, F, Cl), незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкокси (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$  алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, причому кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений арил" також або альтернативно необов'язково заміщений  $-N_3$  або  $-SF_5$ .

Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений гетероарил", якщо не відзначене інше, заміщений галогеном (наприклад, F, Cl), незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкокси (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, причому кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений гетероарил" також або альтернативно необов'язково заміщений  $-N_3$  або  $-SF_5$ .

Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений циклоалкіл", якщо не вказане інше, заміщений галогеном (наприклад, F, Cl), незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкокси (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, причому кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений циклоалкіл" також або альтернативно необов'язково заміщений  $-N_3$  або  $-SF_5$ .

Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений гетероциклоалкіл", якщо не вказане інше, заміщений галогеном (наприклад, F, Cl), незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкокси (наприклад, метокси, етокси),  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$  (наприклад, трифторметокси),  $-SH$ ,  $-S$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл),  $-C(O)N$ (незаміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл) $_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ (незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ ,  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, і гетероарилом, необов'язково заміщеним незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом, причому кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл(незаміщений  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл) або  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, "необов'язково заміщений гетероциклоалкіл" також або альтернативно необов'язково заміщений  $-N_3$  або  $-SF_5$ .

Розкриті в даному винаході сполуки також можуть бути представлені у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Термін "фармацевтично прийнятні солі" або "її фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот або основ, включаючи неорганічні кислоти і основи й органічні кислоти і основи. Якщо сполука є основою, то солі можуть бути отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот. Такі солі можуть являти собою, наприклад, кислотно-адитивні солі щонайменше однієї з наступних кислот: бензолсульфонова кислота, лимонна кислота,  $\alpha$ -глюкогептонова кислота, D-глюконова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдальна кислота, фосфорна кислота, пропанова кислота,

бурштинова кислота, сірчана кислота, винна кислота (d, l або dl), тозиллова кислота (толуолсульфонова кислота), валеріанова кислота, пальмітинова кислота, памова кислота, себацінова кислота, стеаринова кислота, лауринова кислота, оцтова кислота, адипінова кислота, вугільна кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, етандисульфонова кислота, етилсукцинова кислота, фумарова кислота, галактарова кислота (муцинова кислота), D-глюкуронова кислота, 2-оксоглутарова кислота, гліцерофосфорна кислота, піпурова кислота, ізетіонова кислота (етанолсульфонова кислота), лактобіонова кислота, малеїнова кислота, 1,5-нафталіндисульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, півалева кислота, терефталева кислота, тиоціанова кислота, холева кислота, n-додецилсульфат, 3-гідрокси-2-нафтойна кислота, 1-гідрокси-2-нафтойна кислота, масляна кислота, ундециленова кислота, аскорбінова кислота, (+)-камфорна кислота, d-камфоросулфонова кислота, дихлороцтова кислота, етансульфонова кислота, мурашина кислота, гідройодиста кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, метансульфонова кислота, нікотина кислота, азотна кислота, оротова кислота, щавлева кислота, пікринова кислота, L-піроглутамінова кислота, сахарин, саліцилова кислота, гентизинова кислота і/або 4-ацетамідобензойна кислота.

Сполуки, описані в даному документі, також можуть бути представлені у формі проліків. Термін "проліки" стосується похідного активної сполуки (ліків), якому для вивільнення активних ліків потрібно перетворення в умовах застосування, наприклад, усередині організму. До перетворення в активні ліки проліки часто, але необов'язково, є фармакологічно неактивними. Проліки звичайно одержують шляхом захисту функціональної групи ліків, ймовірно розташованої в необхідній для активності області, прогрупою (визначеною нижче) з утворенням профрагмента, що за певних умов застосування піддається перетворенню, такому як відщеплення, з вивільненням функціональної групи, і, отже, активних ліків. Відщеплення профрагмента може відбуватися спонтанно, наприклад, за допомогою реакції гідролізу, або воно може каталізуватися або індукуватися іншим агентом, таким як фермент, світло, кислота або зміна фізичного або зовнішнього параметра, такого як зміна температури, або вплив ним. Щодо умов застосування засіб може бути ендогенним, таким як фермент, що є присутнім у клітинах, у які вводяться проліки, або кислі умови в шлунку, або він може бути доставлений екзогенно. У даній галузі техніки добре відомий широкий ряд прогруп, а також одержуваних у результаті профрагментів, що підходять для захисту функціональних груп в активних ліках з одержанням проліків. Наприклад, гідроксильна функціональна група може бути захищена у вигляді профрагмента сульфонату, складного ефіру або карбонату, який може бути гідролізований *in vivo* з одержанням гідроксильної групи. Функціональна аміногрупа може бути захищена у вигляді профрагмента амідів, карбамату, іміну, сечовини, фосфенілу, фосфорилу або сульфенілу, що може бути гідролізований *in vivo* з одержанням аміногрупи. Карбоксильна група може бути захищена у вигляді профрагмента складного ефіру (включаючи складні силільні ефіри і складні тіоефіри), амідів або гідразидів, який може бути гідролізований *in vivo* з одержанням карбоксильної групи. Інші конкретні приклади прийнятих прогруп і їх відповідних профрагментів будуть очевидні для фахівця в даній галузі техніки.

Сполуки, розкриті в даному документі, також можуть бути представлені у вигляді N-оксидів.

Розкриті в даному документі сполуки, солі, проліки і N-оксиди можуть бути представлені, наприклад, у формі сольватів або гідратів.

Сполуки можуть бути досліджені на зв'язування з рецептором мембранозв'язаного адипонектину шляхом проведення аналізу на конкурентне зв'язування з адипонектином. Відповідно до однієї такої методики, мембрану клітин HEK 293 наносять на планшет COSTAR 384, який потім блокують 1 % казеїном. Мічений полігістидином глобулярний адипонектин і тестовану сполуку інкубують з мембраною в буфері HEPES. Незв'язані ліганди змивають, і визначають рівень зв'язування адипонектину з використанням кон'югованого з пероксидазою хрому антиполігістидину. Сполуки, що конкурують зі зв'язуванням адипонектину з мембраною (тобто дають знижений сигнал у порівнянні з контролем, здійсненим без тестованої сполуки), можуть бути вибрані як вдалі і піддані додатковому скринінгу з використанням нижче описаних функціональних методів аналізу для визначення агоністів рецептора адипонектину.

Метод аналізу *In-cell western* може проводитися для демонстрації активації метаболічного шляху AMPK у клітинах печінки людини глобулярним адипонектином з використанням глутатіон-S-трансферази (GST). Активність AMPK може бути виміряна по відносній концентрації фосфорилюваної ацетил-КоА-карбоксилази, яка є одним із продуктів AMPK. Збільшення рACC корелює зі збільшенням швидкості окислювання жирних кислот.

Сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) можуть бути введені, наприклад, перорально, місцево, парентерально, за допомогою інгаляції або спрею, або ректально в стандартних лікарських формах, що містять один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв,

розріджувачів або наповнювачів. Використовуваний у даному документі термін "парентерально" включає черезшкірну, підшкірну, інтраваскулярну (наприклад, внутрішньовенну), внутрішньом'язову або інтратекальну ін'єкційну або інфузійну методики і т. п.

Фармацевтичні композиції можуть бути складені з використанням розкритих у даному документі сполук. Наприклад, відповідно до одного варіанта здійснення, фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач і сполуку, описану вище застосовно до структурних формул (I)-(LXXXVI).

У фармацевтичних композиціях, розкритих у даному документі, одна або декілька сполук структурних формул (I)-(LXXXVI) можуть бути присутніми разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами і, при бажанні, з іншими активними інгредієнтами. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI), можуть знаходитися у формі, що підходить для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, коржів, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсії, твердих або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів.

Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути приготовлені відповідно до будь-якого прийнятного способу приготування фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька засобів, вибраних із групи, яка складається з підсолоджувачів, смакоароматизаторів, барвників і консервантів, з метою одержання фармацевтично привабливих і приємних препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, що підходять для виробництва таблеток. Такими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; засоби для грануляції і розпушувачі, наприклад кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні речовини, наприклад, крохмаль, желатин або акація, і мастильні речовини, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не містити покриття або можуть бути оснащені покриттям за допомогою відомих методик. У деяких випадках такі покриття можуть бути приготовлені за допомогою прийнятних методик для затримки розпушення й усмоктування в шлунково-кишковому тракті і забезпечення тим самим пролонгованої дії протягом більшого періоду часу. Наприклад, може бути використана речовина для тимчасової затримки, така як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат.

Лікарські форми для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію і каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Лікарські форми для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді пастилок.

Водні суспензії містять активні речовини в суміші з наповнювачами, що підходять для приготування водних суспензій. Такими наповнювачами можуть бути речовини, що сприяють суспендуванню, наприклад карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідропропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і камедь акації; сприяючі диспергуванню речовини або зволожувачі, такі як природний фосфатид, наприклад, лецитин, або продукти конденсації алкіленоксидів з жирними кислотами, наприклад стеарат поліоксіетилену, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, отриманими з жирних кислот і гекситолу, такі як моноолеат поліоксіетиленсорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, отриманими з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад моноолеат поліетиленсорбітану. Водні суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад, етил- або н-пропілпарагідроксibenзоат, один або декілька барвників, один або декілька смакоароматизаторів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть бути приготовлені за допомогою суспендування активних інгредієнтів у рослинній олії, наприклад, в арахісовій олії, маслиновій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можуть бути додані підсолоджувачі і смакоароматизатори для одержання приємних пероральних препаратів. Вказані композиції можуть бути захищені шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки і гранули, що підходять для приготування водної суспензії шляхом



додавання води, містять активний інгредієнт у суміші зі сприяючими диспергуванню речовиною або зволожувачем, сприяючою суспендуванню речовиною й одним або декількома консервантами. Прийнятні сприяючі диспергуванню речовини або зволожувачі або сприяючі суспендуванню речовини представлені прикладами речовин, уже згаданих вище. Також можуть

5

бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакоароматизатори і барвники.

Фармацевтичні композиції також можуть знаходитися у формі емульсій типу "олії-в-воді". Масляна фаза може являти собою рослинну олію або мінеральне масло або їхні суміші. Прийнятними емульгаторами можуть бути природні камеді, наприклад камедь акації або

10

трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад соєвий лецитин, і складні ефіри або неповні ефіри, отримані з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, моноолеат сорбітану, і продукти конденсації згаданих неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад, моноолеат поліоксетиленсорбітану. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі і

15

смакоароматизатори.

До складу сиропів і еліксирів можуть бути включені підсолоджувачі, наприклад гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, глюкоза або сахароза. Такі лікарські форми також містять пом'якшувальну речовину, консервант, смакоароматизатор і барвники. Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі стерильних ін'єктованих водних або масляних суспензій. Ці суспензії можуть бути приготовлені відповідно до відомого рівня техніки з використанням прийнятних сприяючих диспергуванню речовин або зволожувачів і сприятливих суспендуванню речовин, таких як згадані вище. Стерильний ін'єктований препарат також може являти собою стерильний ін'єктований розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. У числі прийнятних основ і розчинників, що можуть бути використані, знаходяться вода, розчин Рінгера і

20

25

ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або середовище для суспендування можуть бути використані стерильні жирні олії. З цією метою може бути використана будь-яке легке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Крім того, у приготуванні ін'єкційних препаратів знаходять своє застосування жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

30

Сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) можуть бути включені до складу лосьйонів, олій або порошків для нанесення на шкіру відповідно до визначеного описаними нижче способами.

Сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) також можуть бути введені у формі супозиторіїв, наприклад, для ректального введення ліків. Вказані композиції можуть бути приготовлені шляхом змішування сполуки з прийнятним не подразнювальним наповнювачем, який є твердим при звичайній температурі, але рідким при ректальній температурі, і який тому буде розм'якшуватися в прямій кишці з вивільненням ліків. Такі речовини включають какао-масло і поліетиленгліколи.

35

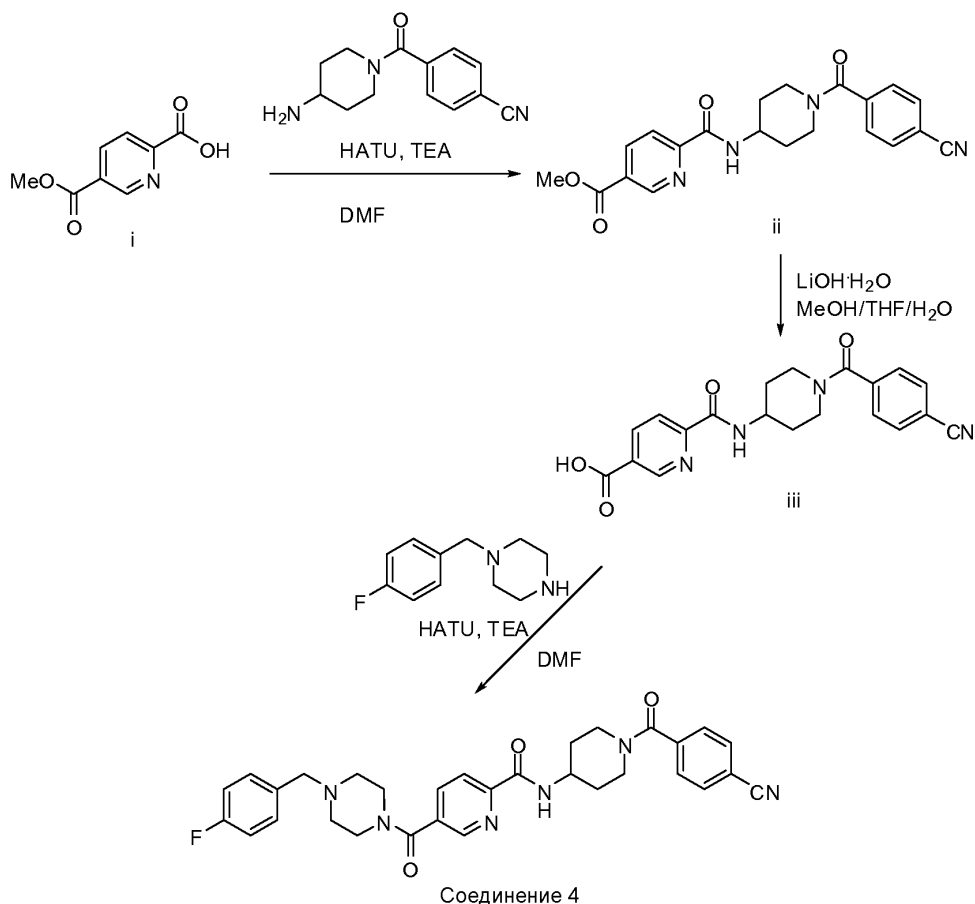
Сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) також можуть бути введені парентерально в стерильному середовищі. Залежно від використовуваної основи і концентрації ліки можуть бути як суспендовані, так і розчинені в основі. Переважно, в основі можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцеві анестетики, консерванти і буферні речовини.

40

Сполуки, розкриті в даному документі, можуть бути отримані з використанням способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, і як описано в даному документі. Наприклад, сполуки структурної формули (I) можуть бути отримані відповідно до схем 1-6, представлених нижче, або аналогічних схем синтезу:

45

Схема 1  
Сполука 4



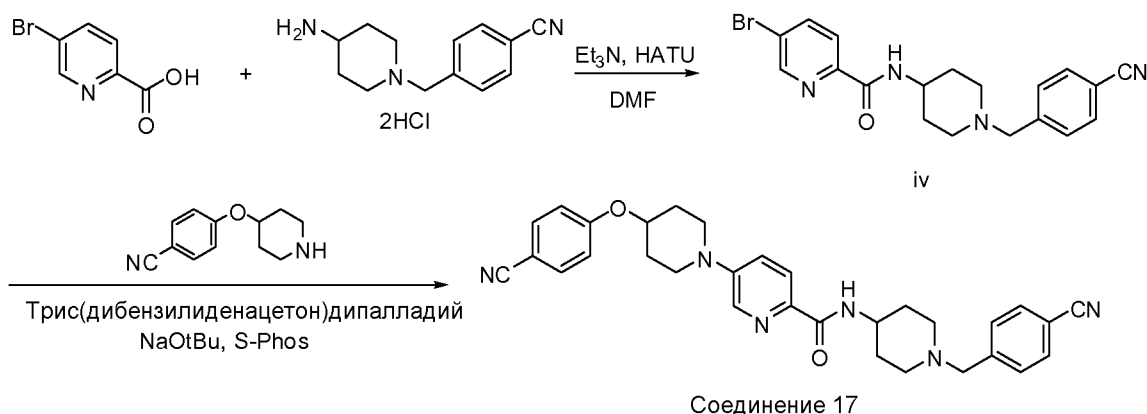
Застосовно до схеми 1, складний монометилловий ефір піридиндикарбонової кислоти (i), наприклад, сполучають з аміном (у цій схемі, заміщений 1-бензоїлпіперидин-4-амін) з одержанням карбоксиметил-заміщеного піридинкарбоксаміду (ii). Складний ефір омилюють з одержанням відповідної карбонової кислоти (iii), яку потім сполучають із прийнятним аміном (у цьому випадку, заміщений 1-бензилпіперазин) з одержанням сполуки 4 відповідно до таблиці 1.

5

Схема 2

Трис(добензиліденацетон)дипаладій

Сполука 17

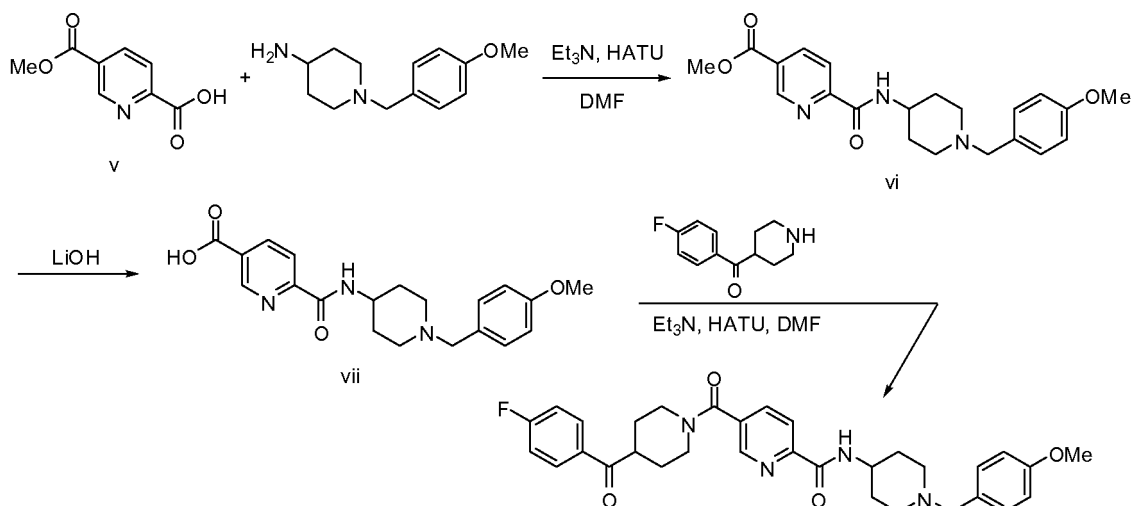


10

Застосовно до схеми 2, бромпіридиндикарбонову кислоту, наприклад, сполучають з аміном (у цій схемі, заміщений 1-бензлпіперидин-4-амін) з одержанням бромзаміщеного піридинкарбоксаміду (iv), який потім сполучають із прийнятним аміном (у цьому випадку, заміщений 4-феноксипіперидин) з використанням паладієвого каталізатора з одержанням сполуки 17 відповідно до таблиці 1.

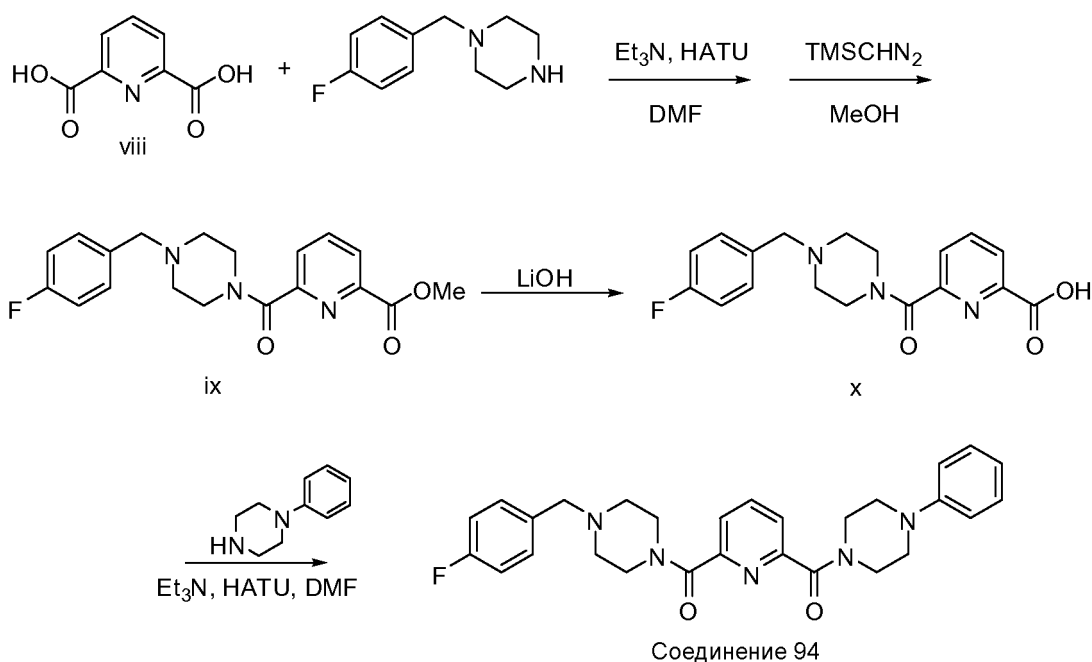
15

Схема 3



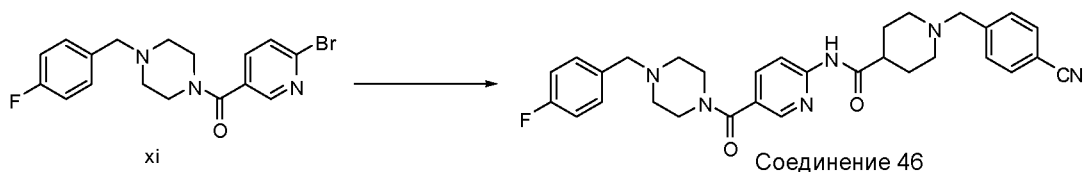
Застосовно до схеми 3, складний монометильовий ефір піридинкарбонової кислоти (v), наприклад, сполучають з аміном (у цій схемі, заміщений 1-бензилпіперидин-4-амін) з одержанням карбоксиметил-заміщеного піридинкарбоксаміду (vi). Складний ефір омилюють з одержанням відповідної карбонової кислоти (vii), яку потім сполучають із прийнятним аміном (у цьому випадку, заміщений 4-бензоїлпіперидин) з одержанням сполуки 160 відповідно до таблиці 1.

Схема 4  
Сполука 94



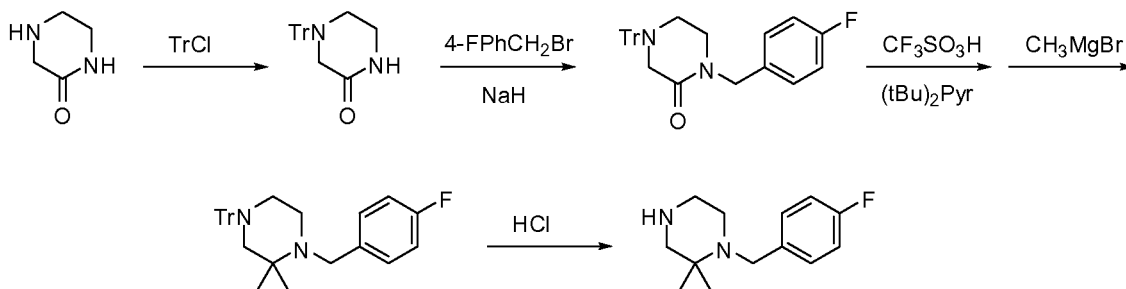
Застосовно до схеми 4, піридиндикарбонову кислоту (viii), наприклад, сполучають з одним еквівалентом аміну (у цій схемі, заміщений 1-бензилпіперизин), потім з метанолом і триметилсилілдіазометаном з одержанням карбометокси-заміщеного піридинкарбоксаміду (ix), який омилюють з одержанням заміщеного карбоновою кислотою піридинкарбоксаміду (x). Амін (у цьому випадку, 1-фенілпіперазин) сполучають із заміщеним карбоновою кислотою піридинкарбоксамідом (x) з одержанням сполуки 94 відповідно до таблиці 1.

Схема 5  
Сполука 46



Застосовно до схеми 5, бромпіридинкарбоксамід (xi) сполучають із заміщеним 1-бензилпіперидин-4-карбоксамідом з використанням паладієвого каталізатора з одержанням сполуки 46 відповідно до таблиці 1. Реакції цього загального типу описані більш докладно, наприклад у Wrona, Iwona E. et al., *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(9), 2820-2835.

Схема 6



На схемі 6 описане одержання, яке може бути використане для одержання гем-диметилпіперазинів для використання в приготуванні сполук, аналогічних сполуці 125 відповідно до таблиці 1. Піперазин-2-он окремо захищають трифенілхлорметаном, а потім сполучають із прийнятним бромідом (у цій схемі, заміщений бензилбромід) з одержанням захищеного по 4-положенню 1-(заміщений бензил)піперазин-2-ону. Оксо перетворюють до гем-диметилу з використанням реакції Грін'єра, потім видаляють трифенілметил з одержанням цільового гем-диметилпіперазину. Подобиці представлені нижче в розділі "Приклади" і в Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3037-3040.

Фахівець у даній галузі техніки може модифікувати послідовності реакцій у схемах 1-6 для відповідного одержання бажаної цільової молекули. Зрозуміло, що в конкретних ситуаціях фахівець у даній галузі техніки буде використовувати різні реагенти для надання впливу на одну або декілька окремих стадій або застосовувати захищені варіанти деяких із замісників. Крім того, фахівцю в даній галузі техніки варто розуміти, що сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) можуть бути синтезовані з використанням зовсім різних шляхів.

Сполуки, що підходять для використання в розкритих фармацевтичних композиціях, включають сполуки відповідно до таблиці 1, представленої вище. Вказані сполуки можуть бути отримані відповідно до описаної вище загальної схеми, наприклад, з використанням методики, аналогічної описаній нижче в розділі "Приклади".

Не маючи наміру бути зв'язаними якою-небудь теорією, автори винаходу припускають, що сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) активують метаболічний шлях AMPK. Активація метаболічного шляху AMPK дає ефект збільшення засвоєння глюкози, зниження синтезу глікогену і збільшення окислювання жирних кислот, знижуючи тим самим концентрацію глікогену, внутрішньоклітинних тригліцеридів і жирних кислот і обумовлюючи збільшення чутливості до інсуліну. Оскільки вони активують метаболічний шлях AMPK, сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) також повинні інгібувати запальні процеси, що виникають на ранніх фазах атеросклерозу. Відповідно, сполуки структурних формул (I)-(LXXXVI) можуть бути застосовні для лікування цукрового діабету II типу і для лікування і профілактики атеросклерозу, серцево-судинного захворювання, ожиріння і неалкогольної жирової дистрофії печінки.

Відповідно до одного аспекту і без обмеження теорією, сполуки згідно із даним винаходом мають здатність активувати AMPK шляхом зв'язування з рецептором адипонектину, діючи як ефективні міметики адипонектину. Адипонектин являє собою білковий гормон, який експресується винятково в жировій тканині і секретується з неї, і є найбільш широко розповсюдженим білком, специфічним для жирової тканини. Адипонектин бере участь у модуляції вмісту глюкози і метаболізму ліпідів у чутливих до інсуліну тканинах. Знижені рівні циркулюючого адипонектину були виявлені при деяких інсулін-резистентних станах, таких як ожиріння і цукровий діабет II типу, а також у пацієнтів із захворюванням коронарних артерій, атеросклерозом і артеріальною гіпертензією. Рівні адипонектину прямо корелюють з чутливістю до інсуліну, рівнями HDL (ліпопротеїн високої густини) і стимульованою інсуліном утилізацією

глюкози і зворотно корелюють з ожирінням і рівнями глюкози, інсуліну і тригліцериду. Тіазолідиндіонові ліки, що підсилюють чутливість до інсуліну шляхом активації активованого проліфератором пероксисом рецептора  $\gamma$ , збільшують продукцію ендогенного адипонектину в людей.

5 Адипонектин зв'язується зі своїми рецепторами в печінці і скелетних м'язах і активує тим самим метаболічний шлях AMPK. За аналогією, відповідно до одного аспекту, сполуки згідно із даним винаходом діють як агоністи адипонектинового рецептора. Адипонектинові рецептори 1 і 2 являють собою мембранозв'язані білки, що виявляються в скелетних м'язах і тканині печінки.

10 Відповідно, інший аспект розкриття даного винаходу стосується способу активації метаболічного шляху AMPK. Відповідно до цього аспекту, спосіб активації метаболічного шляху AMPK у клітині включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

15 Відповідно до одного варіанта здійснення, спосіб збільшення окислювання жирних кислот в клітині включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI). Ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) каталізує перетворення малоніл-КоА, потужного інгібітору окислювання жирних кислот; фосфорилювання ACC істотно знижує її каталітичну активність, знижуючи тим  
20 самим концентрацію малоніл-КоА і збільшуючи швидкість окислювання жирних кислот. Оскільки сполуки, розкриті в даному документі, можуть збільшувати швидкість фосфорилювання ACC, вони можуть зменшувати інгібування окислювання жирних кислот і збільшувати тим самим його сумарну швидкість.

25 Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб зниження концентрації глікогену в клітині включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

30 Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб зниження засвоєння глюкози в клітині включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

35 Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб зниження рівнів тригліцеридів у суб'єкта включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

40 Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб збільшення чутливості до інсуліну в суб'єкта включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

45 Відповідно, сполуки і композиції, розкриті в даному документі, можуть бути використані при лікуванні цілого ряду метаболічних порушень. Наприклад, відповідно до одного варіанта здійснення, спосіб лікування цукрового діабету II типу в суб'єкта, який потребує такого лікування, включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, сольову, гідрату, N-оксиду або композиції, описаних вище. Відповідно до іншого  
50 варіанта здійснення, спосіб лікування або профілактики атеросклерозу або серцево-судинного захворювання в суб'єкта включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

55 Як описано вище, сполуки, розкриті в даному документі, можуть діяти як активатори метаболічного шляху AMPK. Відповідно, відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб охоплює модулювання метаболічного шляху AMPK (як *in vitro*, так і *in vivo*) за допомогою приведення клітини в контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольовом, або його гідратом) або композицією, описаними вище, або введення сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольову або  
60 його гідрату) або композиції, описаних вище, ссавцю (наприклад, людині) у кількості, достатній для модулювання активності AMPK і вивчення індукованих тим самим ефектів. Такі способи застосовні для дослідження метаболічного шляху AMPK і його ролі в біологічних механізмах і хворобливих станах як *in vitro*, так і *in vivo*.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, сполуки, розкриті в даному документі, впливають на ліпідні сигнальні шляхи. Наприклад, відповідно до визначених варіантів

здійснення, сполуки підвищують активність церамідази. Церамід є основним учасником метаболізму сфінголіпідів і найближчим попередником сфінгомієлінів і глікосфінголіпідів, а також біоактивних продуктів сфінгозину і сфінгозин-1-фосфату. Крім того, ендогенний церамід сам по собі опосередковує щонайменше частково дії цілого ряду стимулів на диференціювання, апоптоз і супресію росту клітин. Церамід деацилується церамідазою з утворенням сфінгозину, що, у свою чергу, фосфорилюється сфінгозинкіназою до сфінгозин-1-фосфату.

Було показано, що підвищені рівні цераміду індують апоптоз, диференціювання і старіння клітин. Крім того, підвищені рівні цераміду асоційовані з цілим рядом захворювань і порушень, включаючи, наприклад, хворобу Баттена, запальні захворювання кишечника, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, пропасницю, катаболізм білків і/або жирове виснаження, асоційовану з запальними або метаболічними захворюваннями печінки гепатоспленомегалію, ендоміокардит, активацію ендотеліальних клітин і лейкоцитів, тромбоз капілярів, викликаний інфекційними агентами менінгоенцефаліт, ускладнення при трансплантації органів, ревматоїдний артрит і захворювання сполучної тканини, аутоімунні захворювання, гіпертиреоз, ушкодження випромінюванням/хіміотерапевтичними засобами і синдром хронічної перетомі.

Активация функції церамідази (і, отже, зниження концентрації цераміду) може бути використана для лікування порушень з недостатньою проліферацією (ростом) клітин або порушень, при яких проліферація клітин навпаки є бажаною, наприклад, дегенеративні порушення, дефіцити росту, лезії, фізична травма, і захворювань, при яких церамід акумулюється в клітинах, таких як хвороба Фабрі. Інші порушення, при яких активация церамідази може бути корисна, включають нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Альцгеймера і бічний аміотрофічний склероз, і порушення старіння, такі як імунна дисфункція, а також перераховані вище порушення, пов'язані з підвищеними рівнями цераміду.

Сполуки, солі, проліки, N-оксиди, сольвати і гідрати, описані в даному документі, можуть бути введені, наприклад, ссавцю-хазяїну для уповільнення клітинних відповідей, асоційованих з активацією опосередкованого церамідом шляху передачі сигналів. Сполуки можуть бути застосовні, наприклад, для забезпечення захисту від клітинного старіння або апоптозу, які виникають у результаті травми (наприклад, променевий дерматит) і старіння (наприклад, шкіри або інших органів).

Інший варіант здійснення являє собою спосіб активації функції церамідази в клітині (як *in vivo*, так і *in vitro*), причому спосіб включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб зниження концентрації цераміду в клітині (як *in vivo*, так і *in vitro*) включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI).

Відповідно до іншого варіанта здійснення, спосіб інгібування активованих церамідом відповідей на стимули в клітині (як *in vivo*, так і *in vitro*) включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції, описаних вище. Стимули можуть являти собою, наприклад, стимули для клітинного старіння і/або апоптозу.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування або профілактики захворювання або порушення, при якому проліферація клітин є недостатньою або бажаною у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції такої сполуки, описаної вище, такої як сполука однієї з формул (I)-(LXXXVI). Різні відповідні даному застосуванню захворювання і порушення описані вище.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування або захворювання порушення, асоційованого з підвищеними рівнями цераміду в суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції, описаних у даному документі. Різні відповідні даному застосуванню захворювання і порушення описані вище. Відповідно до визначених варіантів здійснення, рівень цераміду в суб'єкта перевищує приблизно  $50 \text{ пмоль}/10^6$  клітин.

Крім того, оскільки деякі ліки можуть індукувати високі рівні цераміду, описані в даному документі сполуки, солі, проліки, N-оксиди, сольвати і гідрати можуть бути ефективно введені разом з такими ліками з метою поліпшення щонайменше частково такого ефекту. Наприклад, відповідно до визначених варіантів здійснення, ефективна кількість сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або композиції,

описаних у даному документі, уводять разом з кортикостероїдом (наприклад, дексаметазоном), протизапальним засобом (наприклад, індометацином), противірусним засобом (наприклад, інтерфероном), імуносупресантом (наприклад, циклоспорином), хіміотерапевтичним засобом (наприклад, адриаміцином) і імуностимулятором (наприклад, імуноглобуліном або вакциною) або ендокринологічним засобом (наприклад, метимазолом). Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що спільне введення припускає не тільки введення в той самий час, але також введення в різний час, але з фармакологічними ефектами, що перекриваються в часі.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб зниження ефекту старіння шкіри суб'єкта, причому спосіб включає приведення шкіри в контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольватом, або його гідратом) або композицією, описаними в даному документі.

Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування або профілактики променевого дерматиту в суб'єкта, причому спосіб включає приведення шкіри в контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольватом, або його гідратом) або композицією, описаними в даному документі.

Для визначення і відбору терапевтичних сполук для застосування в лікуванні асоційованих з церамідом станів, клітини (або внутрішньоклітинні компоненти, такі як мікосоми), що не були піддані впливу викликаючим старіння або апоптоз засобом (наприклад, цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , або екзогенні стимули, такі як підвищення температури, опромінення або хімічні речовини), обробляють таким засобом і тестованою сполукою. Інгібування старіння або апоптозу вимірюють як функцію клітинного росту. Фахівець у даній галузі техніки буде знайомий з методиками для одержання таких вимірювань.

Наприклад, інгібування старіння клітин може бути виміряне після видалення сироватки від залежних від сироваткових факторів клітин. Багато типів клітин залежать від сироваткових факторів росту. Тому, видалення сироватки з таких клітин забезпечує модель для оцінки здатності сполук модулювати клітинні відповіді на опосередковану церамідом внутрішньоклітинну передачу сигналів. Зокрема, видалення сироватки з культур залежних від сироваткових факторів клітин викликає збільшені внутрішньоклітинні рівні ендогенного цераміду, а також може збільшувати внутрішньоклітинні рівні ендогенного діацилгліцерину (див., наприклад, Jayadev, et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995)). Для оцінки інгібуючого ефекту сполук, описаних у даному документі, на асоційовані з церамідом стани *in vitro* може бути використана модель видалення сироватки. Конкретно, клітини 3T3 фібробластів можуть висіватися в 96-ямкові титраційні мікропланшети в DMEM з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки. Клітини інкубують до 90 % ступеня змикання моношару. Середовище видаляють, клітини промивають і повторно інкубують у DMEM без сироватки. У ямки додають тестовану сполуку в різних концентраціях (наприклад, 0,4, 40 або 40 мкМ) і церамід, здатний до проникнення в клітини (наприклад 0,5 або 10 мкМ). Після 24 годин інкубації, у кожную ямку додають 0,5 мкКі [ $^3$ H]тимідину на 2 години. Синтез ДНК у тестованій популяції клітин оцінюють загальноприйнятими методиками для визначення вбудовування [ $^3$ H]тимідину. Результати цього методу аналізу можуть бути використані для встановлення інгібуючої активності тестованої сполуки на старіння клітин.

Інгібування апоптозу клітин може бути визначено, наприклад, з використанням стимуляції CD95. Зв'язування з поверхневим клітинним рецептором CD95 (також відомим як антиген Fas/Apo-1) запускає апоптоз клітин. DX2 являє собою функціональне анти-FAS (CD95) антитіло, яке при зв'язуванні з CD95 буде активувати каталізований сфінгомеліназою гідроліз сфінгомеліну і вироблення цераміду (відносно DX2, див. Cifone, et al., J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)). Таким чином, зв'язування з CD95 являє собою модель індукції апоптозу за допомогою сфінгомелінового шляху передачі сигналів. Для оцінки інгібуючого ефекту сполук, розкритих у даному документі, на опосередкований церамідом апоптоз клітин, Т-лімфобласти людини (Jurkat) суспендують у кількості  $2 \times 10^6$  клітин/мл у RPMI-1640 з додаванням інсуліну, трансферину, селену і глутаміну. Після інкубації протягом 2 годин при кімнатній температурі з тестованою сполукою, пентоксифіліном або контрольною сполукою (Ro-1724), у кожную суспензію додають 25 нг/мл анти-FAS антитіл. Ще через 2 години апоптоз клітин вимірюють як функцію числа клітин (підрхованих на гемоцитометрі), які не включали вітальний барвник еритрозин В. Результати експерименту можуть бути використані для встановлення інгібуючої апоптоз активності тестованої сполуки.

Для оцінки ефекту інгібування сполуками, розкритими в даному документі, загибелі лімфоцитів людини, лімфоцити периферичної крові людини виділяють з нормальної крові людини і відділяють моноцити шляхом адгезії на пластикову підкладку. Потім, лімфоцити культивують у середовищі RPMI-1640 з 10 % аутологічної плазми при початковій концентрації

2×10<sup>6</sup> клітин/мл. Зразки клітин розділяють на аліквоти, і інкубують одну половину зразків з тестованою сполукою або з 6,7-диметокси-1(2H)-ізохіноліном (Aldrich) протягом чотирьох діб. Половину зразків, що залишилися, залишають спочиваючими протягом чотирьох діб. Через чотири доби, життєздатність клітин визначають у гемоцитометрі по невключенню барвника еритрозину В. Результати експерименту можуть бути використані для встановлення інгібуючої апоптоз лімфоцитів людини активності тестованої сполуки в порівнянні з необробленими лімфоцитами.

Церамід-активована протеїнкіназа (СаРК) являє собою білок масою 97 кДа, що є винятково мембранозв'язаним і, ймовірно, бере участь у сфінгомеліновому шляху передачі сигналів. Зокрема, вважається, що СаРК опосередковує фосфорилування пептиду, отриманого з амінокислотної послідовності рецептора епідермального фактора росту навколо Thr<sup>669</sup> (тобто, амінокислоти 663-681). Цей сайт також розпізнається мітоген-активованою кіназою MAP (також відомою як сімейство кіназ, регульованих позаклітинними сигналами). Таким чином, вплив сполук, розкритих у даному документі, на активність СаРК у клітинах може бути показовим для ефекту, що сполуки чинять на сфінгомеліновий шлях передачі сигналів. Відповідно, клітини Jurkat суспендують у кількості 2×10<sup>6</sup> клітин/мл у середовищі RPMI-1640, як описано вище відносно експерименту з апоптозом клітин. Після інкубації протягом 2 годин, у кожену суспензію додають або тестовану сполуку, або 20 мкМ кераміду або 25 нг/мл анти-FAS антитіла DX2, і інкубують протягом 15 хвилин. Після центрифугування і промивання, клітини окремо гомогенізують у гомогенізаторі Даунса. Рівні керамідкінази в кожному тестованому зразку можуть бути досліджені, як описано в документі Liu, et al., J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994), що включений у свій повноті в даний документ за допомогою посилання. Коротко, за допомогою ультрацентрифугування і прогону в 10 % PAGE гелі з кожного тестованого зразка гомогенату оброблених клітин виділяють мембранну фракцію. Гель промивають гуанідин-HCl і ренатурують у NEPES буфері. Потім, до гелю додають [<sup>32</sup>P]-АТФ і залишають на 10 хвилин. Після цього, гель ретельно промивають 5 % ТСА. Автофосфорилувану кіназу визначають методом авторадіографії. Результати цього методу аналізу можуть бути використані для встановлення інгібуючої дії сполук, розкритих у даному документі, на СаРК.

Активність керамідази можна виміряти різними способами. Наприклад, отриманий від суб'єкта зразок або зразок клітин може бути досліджений *in vitro* на вміст РНК або білків, структуру і/або активність експресуючої керамідазу РНК або білка. Таким чином, можуть бути застосовані багато які стандартні в даній галузі техніки способи, включаючи без обмеження методи аналізу ферменту керамідази.

Рівні кераміду в клітинах можуть моніторуватися напряму, або за допомогою непрямого моніторингу концентрацій метаболітів кераміду в клітині. Наприклад, рівні кераміду можуть бути напряму виміряні шляхом ізолювання лімфоцитів периферичної крові суб'єкта. Клітини центрифугують для видалення супернатанта, і видаляють зі згустку клітин ліпіди. Органічну фазу, що містить керамід, можна досліджувати з використанням методу аналізу кіназної активності діацилгліцерази при фосфорилуванні кераміду, яка підтверджується далі методом авторадіографії. Способи здійснення методів аналізу кіназної активності діацилгліцерази описані, наприклад, у документах Cifone, M.G. et al., J. Exp. Med., 180(4), 1547-52 (1993), Jayadev et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995), і Perry, D.K. et al, Methods Enzymology, 312, 22-31 (2000), кожний з яких включений у свій повноті в даний документ за допомогою посилання.

Розкриті в даному документі активуючі АМРК сполуки застосовні для збільшення метаболічної ефективності, наприклад, за допомогою збільшення окисдативної ємності, витривалості й аеробного навантаження волокон. Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом застосовні для лікування і регуляції порушень мітохондріальної функції, включаючи без обмеження непереносимість фізичного навантаження, синдром хронічної втоми, м'язову слабкість, міоклонію, міоклонічну епілепсію, таку як асоційовану із синдромом розірваних червоних волокон, синдром Кірнса-Сейра, синдром Лі, синдром мітохондріальної енцефаломіопатії з лактацидозом і інсультподібними епізодами (MELAS) і інсультподібні епізоди. Розкриті сполуки також застосовні для лікування м'язових дистрофічних станів, таких як м'язові дистрофії Дюшенна і Беккера й атаксія Фрідрейха.

Розкриті в даному документі активуючі АМРК сполуки також діють, знижуючи окисний стрес і вторинні ефекти такого стресу. Багато захворювань, включаючи деякі з перерахованих вище, характеризуються вторинними ефектами, зумовленими ушкодженням внаслідок надлишкового окисного стресу, що може піддаватися лікуванню з використанням сполук, розкритих у даному документі. Наприклад, ушкодження вільними радикалами залучене в неврологічні порушення, такі як хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз (хвороба Лу Геріга) і хвороба



Альцгеймера. Додаткові захворювання, при яких відбувається надмірне ушкодження вільними радикалами, як правило, включають гіпоксичні стани і ряд інших порушень. Зокрема, такі порушення включають ішемію, ішемічне реперфузійне ушкодження (таке як коронарне або церебральне реперфузійне ушкодження), міокардіальну ішемію або інфаркт, цереброваскулярні ушкодження (такі як тромбоемболічний або геморагічний інсульт), що можуть привести до ішемії головного мозку, операційну ішемію, травматичну кровотечу (наприклад, гіповолевмічний інсульт, що може привести до гіпоксії або аноксії ЦНС), реанімаційне ушкодження, травму спинного мозку, запальні захворювання, аутоімунні порушення (такі як ревматоїдний артрит або системний червоний вовчак), синдром Дауна, хворобу Галлервордена-Шпатца, хорею Хантінгтона, хворобу Вілсона, діабетичну ангіопатію (таку як хвороба периферичних судин або дегенерація сітківки), увеїт, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), включаючи хронічний бронхіт і емфізему, бронхіальну астму, неоплазію, хворобу Крона, запальне захворювання кишечника і панкреатит. Ушкодження вільними радикалами також залучене в ряд вікових порушень, зокрема офтальмологічних станів, таких як катаракти або вікова макулярна дистрофія.

Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом застосовні для лікування неврологічних порушень, асоційованих зі зниженою мітохондріальною функцією, окисним стресом або обома. Наприклад, хвороба Альцгеймера, деменція або хвороба Паркінсона можуть піддаватися лікуванню з використанням активуючих АМПК сполук згідно із даним винаходом.

Метаболічна ефективність підсилюється розкритими активуючими АМПК сполуками. Тому, сполуки можуть бути введені суб'єкту для збільшення ефективності фізичних вправ і спортивної підготовки. Крім того, стани, що включають без обмеження гіпоксичні стани, стенокардію, коронарну ішемію й органи ушкодження на фоні закупорювання коронарної судини, переміжну кульгавість, мультиінфарктну деменцію, інфаркт міокарда, інсульт, висотну хворобу і серцеву недостатність, включаючи хронічну серцеву недостатність, можуть піддаватися лікуванню з використанням розкритих сполук.

Запальні порушення й ефекти можуть піддаватися лікуванню з використанням сполук згідно із даним винаходом. Наприклад, відповідно до першого аспекту, сполуки згідно із даним винаходом особливо застосовні для лікування запалення легень, такого як залученого в бронхіальну астму, COPD і відторгнення трансплантата. За аналогією, сполук згідно із даним винаходом застосовні для зниження органного запалення, особливо асоційованого з макрофагами запалення, такого як запалення нирок, печінки й інших органів. Протизапальна активність розкритих у даному документі сполук може бути оцінена фахівцем у даній галузі техніки, наприклад, по відповіді змішаної культури лімфоцитів *in vitro*.

Відповідно, один аспект розкриття стосується способу лікування або зменшення інтенсивності порушення або стану, асоційованого з окисним стресом, мітохондріальною дисфункцією, ушкодженням вільними радикалами і/або метаболічною недостатністю в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття даного винаходу стосується способу лікування або зменшення інтенсивності порушення мітохондріальної дисфункції в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище. Відповідно до визначених варіантів здійснення, порушення вибирають із групи, яка складається з непереносимості фізичного навантаження, синдрому хронічної втоми, м'язової слабості, міоклонії, міоклонічної епілепсії (такої як асоційована із синдромом розірваних червоних волокон), синдрому Кірнса-Сейра, синдрому Лі, синдрому мітохондріальної енцефалопатії з лактацидозом і інсультподібними епізодами (MELAS) і інсультподібних епізодів.

Інший аспект розкриття стосується способу збільшення метаболічної ефективності в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище. Такі способи можуть бути використані для збільшення окислативної ємності, витривалості, аеробного навантаження волокон або будь-якого їхнього сполучення. Такі способи можуть бути використані, наприклад, для збільшення ефективності фізичних вправ, витривалості при фізичних вправах і/або спортивної підготовки в суб'єкта.

Інший аспект розкриття даного винаходу стосується способів імітації ефектів фізичних вправ в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості

сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття стосується способу лікування або зменшення інтенсивності порушення в суб'єкта, який потребує цього, причому порушення вибирають із групи, яка складається з гіпоксичних станів, стенокардії, коронарної ішемії й органного ушкодження на фоні закупорювання коронарної судини, переміжної кульгавості, мультиінфарктної деменції, інфаркту міокарда, інсульту, висотної хвороби і серцевої недостатності, включаючи хронічну серцеву недостатність, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття стосується способу лікування або зменшення інтенсивності стану м'язової дистрофії в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище. Відповідно до визначених варіантів здійснення, стан м'язової дистрофії являє собою м'язову дистрофію Дюшенна, м'язову дистрофію Беккера або атаксію Фрідрейха.

Інший аспект відкриття стосується способу збільшення оксидативної ємності м'язових волокон, причому спосіб включає приведення м'язових волокон у контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичною композицією, описаними вище. Приведення в контакт може бути здійснене *in vitro* або *in vivo*.

Інший аспект розкриття стосується способу зниження окисного стресу в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття стосується способу зниження ушкодження вільними радикалами в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття стосується способу лікування або зменшення інтенсивності або порушення стани в суб'єкта, який потребує цього, причому порушення або стан вибирають із групи, яка складається з неврологічних порушень, гіпоксичних станів, ішемії, ішемічних реперфузійних ушкоджень, ішемії міокарда або інфаркту, цереброваскулярних ушкоджень, операційної ішемії, травматичної кровотечі, реанімаційного ушкодження, травми спинного мозку, запальних захворювань, аутоімунних захворювань, синдрому Дауна, хвороби Галлервордена-Шпатца, хореї Хантінгтона, хвороби Вілсона, діабетичної ангіопатії, увеїту, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), бронхіальної астми, неоплазії, хвороби Крона, запальних захворювань кишечника, панкреатиту і вікових порушень, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище.

Інший аспект розкриття являє собою спосіб лікування або зменшення інтенсивності неврологічного порушення в суб'єкта, який потребує цього, причому неврологічне порушення асоційоване зі зниженою мітохондріальною функцією, окисними стресом або обома, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище. Конкретні приклади таких неврологічних порушень обговорюються вище.

Інший аспект розкриття стосується способу зниження окисного стресу в клітині, причому спосіб включає приведення клітини в контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичною композицією, описаними вище. Приведення в контакт може здійснюватися *in vitro* або *in vivo*.

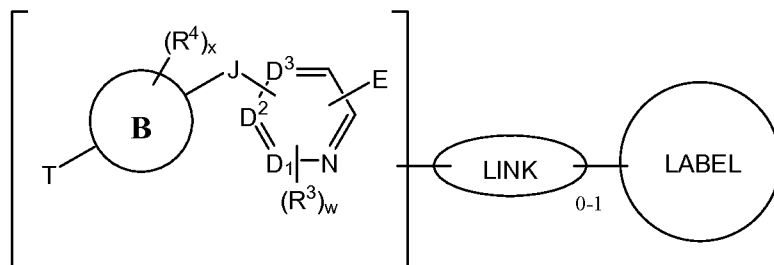
Інший аспект розкриття стосується способу зменшення ушкодження вільними радикалами в клітині, причому спосіб включає приведення клітини в контакт зі сполукою, фармацевтично прийнятною сіллю, проліками, N-оксидом (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичною композицією, описаними вище. Приведення в контакт може здійснюватися *in vitro* або *in vivo*.

Інший аспект розкриття являє собою спосіб лікування запального порушення або ефекту в суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольвату або його гідрату) або фармацевтичної композиції, описаних вище. Наприклад, відповідно до одного

варіанта здійснення, запальне порушення або ефект являє собою запалення легень, таке як залучене в бронхіальну астму, COPD і відторгнення трансплантата. Відповідно до іншого варіанта здійснення, запальне порушення або ефект являє собою органне запалення, зокрема асоційоване з макрофагами запалення, таке як запалення нирок, печінки або інших органів.

Інший варіант здійснення являє собою використання сполуки, фармацевтично прийнятної солі, проліків, N-оксиду (або його сольовату або його гідрату) або композиції, описаних вище, для виробництва лікарських засобів для кожної з терапевтичних цілей, описаних вище. Наприклад, лікарський засіб може бути використаний для зниження рівнів тригліцеридів у суб'єкта, лікування цукрового діабету II типу в суб'єкта, або лікування або профілактики атеросклерозу або серцево-судинного захворювання в суб'єкта. Відповідно до інших варіантів здійснення, лікарський засіб може бути використаний для зниження рівнів кераміду в клітинах суб'єкта, наприклад при лікуванні хвороби Баттена.

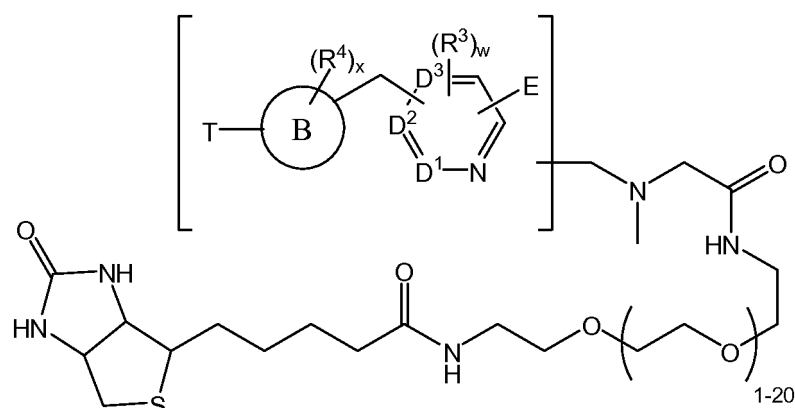
Сполуки, розкриті в даному документі, можуть бути зв'язані з агентами для мічення, наприклад, для застосування в різних експериментах по дослідженню їхнього зв'язування з рецепторами, ефективності і метаболізму. Відповідно, інший варіант здійснення являє собою мічений кон'югат, що включає розкрити в даному документі сполуку, ковалентно зв'язану з агентом для мічення, необов'язково за допомогою лінкера. Прийнятний лінкер і агенти для мічення будуть зовсім очевидні фахівцям у даній галузі техніки після розгляду розкриття даного винаходу. Агент для мічення може являти собою, наприклад, афінну мітку, наприклад, біотин або стрептавідин, гаптен, наприклад, дигоксигенін, фермент, наприклад, пероксидаза, або флуорофорну або хромофорну мітку. Може бути використаний будь-який прийнятний лінкер. Наприклад, у таких варіантах здійснення можуть бути використані такі лінкери, як етиленгліколь, олігоетиленгліколь або поліетиленгліколь. Інші приклади лінкерів включають амінокислоти, що можуть бути використані окремо або в сполученні з іншими лінкерними групами, такими як етиленгліколь, олігоетиленгліколь або поліетиленгліколь. Прийнятні лінкери включають без обмеження прості амінокислоти, а також ди- і трипептиди. Відповідно до одного варіанта здійснення, лінкер включає залишок гліцину. Без сумніву, фахівцю в даній галузі техніки варто розуміти, можуть використовуватися інші лінкери й агенти для мічення. Відповідно до інших варіантів здійснення, лінкер являє собою алкіленовий ланцюг. Відповідно до інших варіантів здійснення, лінкер характеризується структурою  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-Y^m-$ , у якій кожен  $Y^m$  являє собою  $-O-$ ,  $-N(R^9)-$  або  $L$ , і  $m$  знаходиться в діапазоні 1-40. Наприклад, відповідно до визначених варіантів здійснення, мічений кон'югат характеризується структурною формулою (LXXXVII)



(LXXXVII),

у якій фрагмент "LINK" являє собою лінкер і є необов'язковим, а фрагмент "LABEL" означає агент для мічення, фрагмент  $(\text{LINK})_{0-1}$ -LABEL зв'язаний з узятою у дужки сполукою по вуглецю арилу або гетероарилу (наприклад, центрального піридину, піридазину, піримідину або піразину фрагмента E (наприклад, його групи  $R^{17}$ , як у сполуці 403), або фрагмента T (наприклад, його кільця "A", як у сполуках 371 і 394)), а значення всіх інших змінних описані вище, наприклад, відносно структурної формули (I). Будь-яка зі сполук, розкритих застосовно до структурних формул (I)-(LXXXVI), може бути використана в міченому кон'югаті структурної формули (LXXXVII).

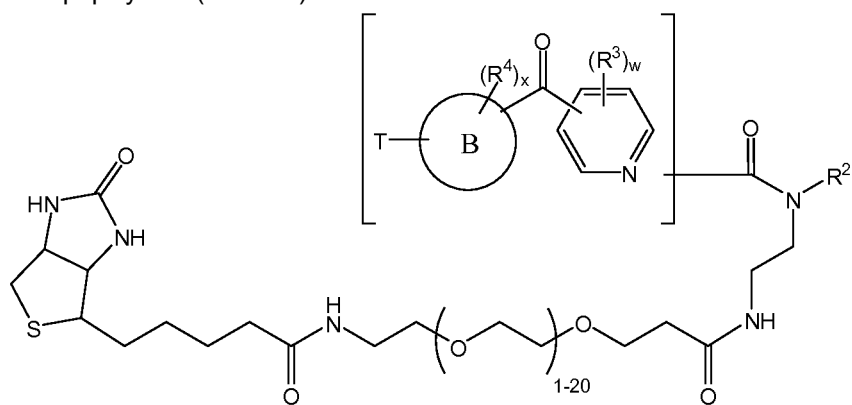
Наприклад, відповідно до одного варіанта здійснення, мічений кон'югат характеризується структурною формулою (LXXXVIII)



(LXXXVIII)

у якій значення всіх змінних описані вище, наприклад, застосовно до будь-якої зі структурних формул (I)-(LXXXVI). Зв'язок з узятю у дужки сполукою може бути здійснений, наприклад, по центральному піридину, піридазину, піримідину або піразину.

5 Відповідно до іншого розкритого варіанта здійснення, мічений кон'югат характеризується структурною формулою (LXXXIX)

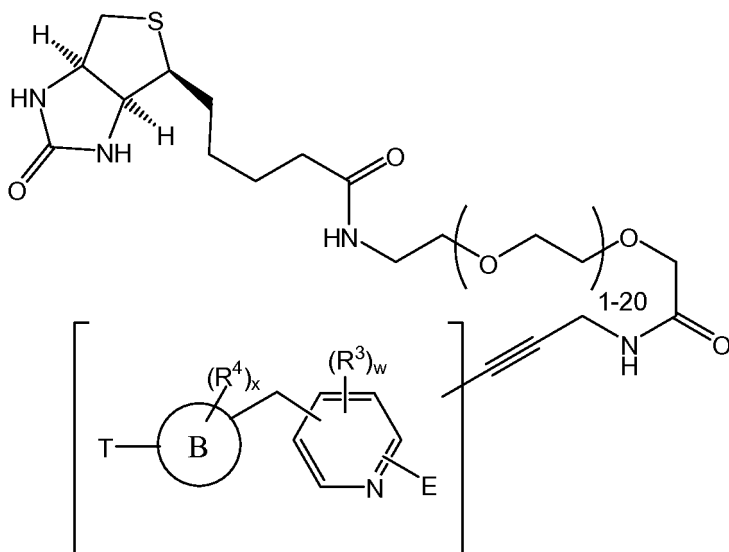


(LXXXIX).

Зв'язок з узятю у дужки сполукою може бути здійснений, наприклад, по центральному піридину, піридазину, піримідину або піразину.

10 Сполуки формул (LXXXIX) можуть бути синтезовані фахівцями галузі органічного синтезу, наприклад, за допомогою відновного амінування N-Вос-гліцинальдегіду первинним аміном  $H_2NR^2$  з одержанням  $R^2NHCH_2CH_2NHВос$ , який зв'язаний з піридинкарбоною кислотою для створення описаної в даному документі цільової структури. Вос-захисна група може бути видалена, і отриманий амін додатково переробляють з одержанням мічених зразків.

15 Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, мічений кон'югат характеризується структурною формулою (XC)

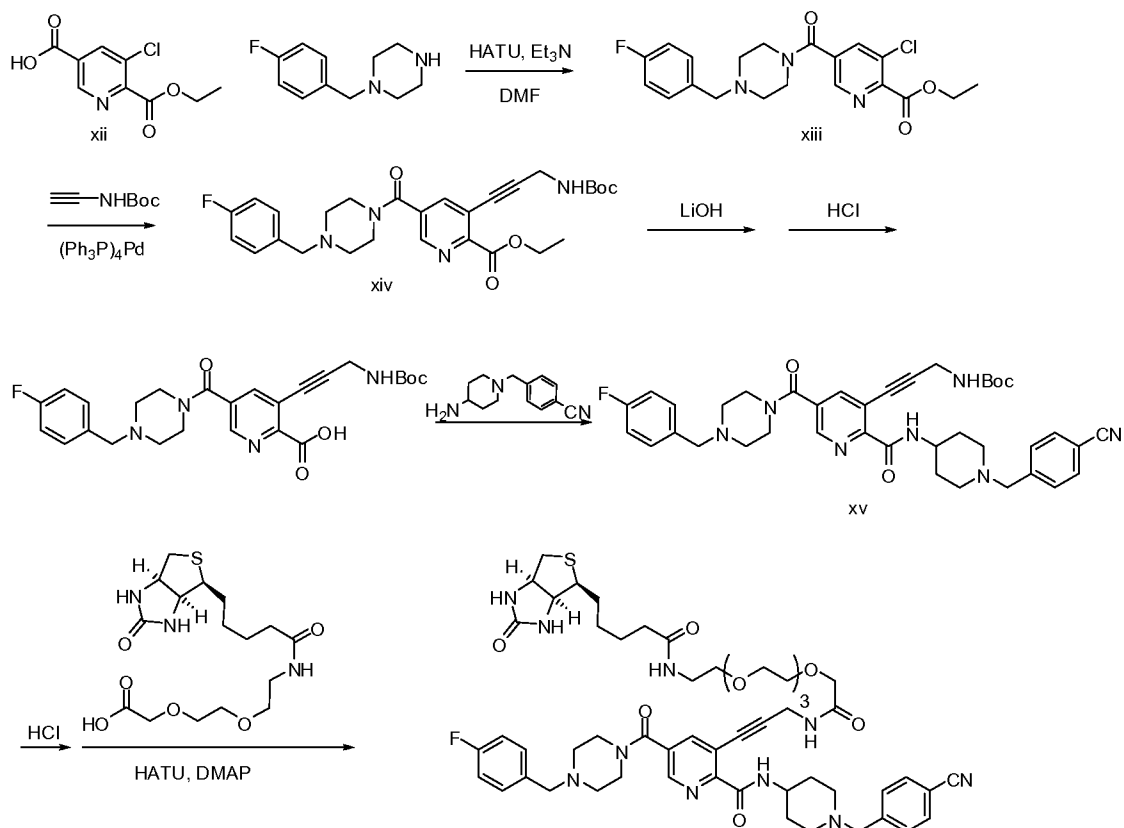


(XC)

5

Сподуки структурної формули (XC) можуть бути отримані відповідно до представленої нижче схеми 7, і як описано відносно прикладів 159 і 164.

### Схема 7



10

Застосовно до схеми 7, складний моноетиловий ефір хлорпіридиндикарбонової кислоти (xii) сполучають з аміном (у даному випадку, із заміщеним 1-бензилпіперазином) з утворенням карбоксиметил-заміщеного хлорпіридинкарбоксаміду (xiii), який сполучають із захищеним пропаргіламіном з утворенням карбоксіетил-заміщеного алкілпіридинкарбоксаміду (xiv). Сполуку (xiv) омилюють, а потім сполучають з аміном (у даному випадку, із заміщеним 1-

бензилпіперидином) з утворенням (3-аміно-1-пропін)-заміщеного піридиндикарбоксаміду, сполуки 164 відповідно до таблиці 1. Зі сполуки 164 знімають захисні групи, і сполучають вільний амін з біотинил-зв'язаною кислотою з утворенням сполуки 159 відповідно до таблиці 1.

Наступні приклади призначені для додаткової ілюстрації конкретних варіантів здійснення і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

##### Приклад 1

Наступні сполуки були отримані з використанням способів, аналогічних представленим на схемах 1-7; у визначених випадках, представлені типові методики синтезу.

Сполука 1: N-(4-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,96 (1H, c), 8,29 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,71-7,64 (3H, м), 7,55 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,38-7,32 (2H, м), 7,04 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,96-3,85 (1H, м), 3,82-3,76 (2H, м), 3,62 (2H, c), 3,54 (2H, c), 3,48-3,43 (2H, м), 2,91 (2H, м), 2,56 (2H, м), 2,45 (2H, м), 2,19 (2H, м), 1,95 (2H, м), 1,74-1,63 (3H, м); m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 2: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 7,68 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,54 (2H, д, J=8,0 Гц), 3,97-3,87 (1H, м), 3,75 (2H, м), 3,62 (2H, c), 3,39 (2H, м), 2,97-2,74 (6H, м), 2,23 (2H, м), 1,96-1,91 (2H, м), 1,80-1,66 (3H, м); m/z: 533 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 3: піридин-2,5-діїлбіс((4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (1H, c), 7,97 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,38-7,32 (м, 4H), 7,07-7,01 (4H, м), 3,82-3,74 (4H, м), 3,55-3,47 (8H, м), 2,58-2,54 (4H, м), 2,46-2,41 (4H, м); m/z: 520 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 4: N-(1-(4-ціанбензоїл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,84 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,37-7,32 (2H, м), 7,04 (2H, т, J=9,0 Гц), 4,63 (1H, м), 4,24-4,17 (1H, м), 3,79 (2H, м), 3,67-3,52 (4H, м), 3,43 (2H, м), 3,11-3,03 (1H, м), 2,56 (2H, м), 2,43 (2H, м), 2,14-1,85 (2H, м), 1,79-1,62 (2H, м); m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 5: N<sup>2</sup>-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-N<sup>5</sup>-(3-бензилфеніл)піридин-2,5-дикарбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (1H, c), 8,26 (2H, c), 7,96 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87 (1H, c), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,32-7,16 (м, 7H), 3,99 (3H, c), 3,56 (2H, c), 2,84 (2H, м), 2,22 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,72-1,61 (2H, м); m/z: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 6: N-(4-((4-ціанфеніл)сульфоніл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (1H, шир.с), 8,17 (1H, м), 7,91-7,83 (м, 6H), 7,28 (1H, м), 7,01 (2H, м), 3,98-3,77 (5H, м), 3,57-3,30 (4H, м), 2,62-2,31 (6H, м), 2,09 (2H, м), 1,78-1,62 (2H, м); m/z: 591 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 7: N-(1-(циклогексанкарбоніл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід. m/z: 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 8: N-(1-(бензоїл)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (1H, м), 8,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,98 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 7,48-7,40 (5H, м), 7,37-7,31 (2H, м), 7,07-7,01 (2H, м), 4,62 (1H, м), 4,24-4,14 (1H, м), 3,78 (3H, м), 3,54 (2H, c), 3,43 (2H, м), 3,26-3,00 (3H, м), 2,54 (2H, м), 2,42 (м, 2H), 2,10-1,84 (2H, м), 1,69 (2H, м); m/z: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 9: N-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-3-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (1H, м), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,02 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,71-7,64 (3H, м), 7,38-7,30 (4H, м), 7,02 (2H, м), 6,80 (1H, м), 5,36 (2H, c), 3,76 (2H, м), 3,52 (2H, c), 3,43 (2H, м), 2,53 (2H, м), 2,41 (2H, м); m/z: 524 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 10: N-(4-бензилфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (1H, c), 8,64 (1H, c), 8,32 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,69 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,33-7,17 (9H, м), 7,02 (2H, м), 3,98 (2H, c), 3,83 (2H, c), 3,55-3,40 (4H, м), 2,62-2,36 (4H, м); m/z: 510 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 11: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-фенілфеніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,79 (1H, c), 8,73 (1H, м), 8,20 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,06 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 8,00 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,67 (4H, м), 7,44 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,35-7,29 (3H, м), 7,13 (2H, т, J=9,0 Гц), 3,66 (2H, м), 3,49 (2H, c), 3,33 (2H, м), 2,44 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 12: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(3-фенілфеніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,95 (1H, с), 8,60 (1H, м), 8,28 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,96 (1H, м), 7,86 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,70 (1H, м), 7,57 (2H, д,  $J=7,0$  Гц), 7,42-7,19 (7H, м), 6,95 (2H, м), 3,76 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,37 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,36 (2H, м);  $m/z$ : 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Сполука 13: N-(1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (1H, с), 8,18 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,98 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,86 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,29-7,24 (2H, м), 7,03-6,95 (2H, м), 4,07 (1H, м), 3,79 (2H, м), 3,50 (2H, с), 3,38 (2H, м), 3,20-3,10 (2H, м), 2,97 (1H, д,  $J=5,0$  Гц), 2,60-2,35 (8H, м), 2,16-2,06 (2H, м), 1,95-1,60 (6H, м), 1,31-1,08 (4H, м), 1,01-0,86 (2H, м);  $m/z$ : 522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Сполука 14: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(феніл)піперидин-4-іл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,73 (1H, д,  $J=9,0$  Гц), 8,62 (1H, м), 8,06 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,98 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,35-7,28 (2H, м), 7,21-7,08 (4H, м), 6,96-6,91 (2H, м), 6,73 (1H, м), 3,97 (1H, м), 3,72-3,58 (4H, м), 3,47 (2H, с), 2,82-2,70 (2H, м), 2,41 (2H, м), 2,31 (2H, м), 1,88-1,74 (4H, м);  $m/z$ : 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Сполука 15: 4-((8-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколіноіл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл)метил)бензонітрил.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,56 (1H, с), 7,91 (2H, д,  $J=8,5$  Гц), 7,78 (2H, м), 7,57 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 7,49 (1H, м), 7,32 (2H, м), 7,13 (2H, м), 3,62 (4H, м), 3,47 (4H, м), 3,40-3,20 (8H, м), 2,44-2,37 (6H, м), 1,58 (4H, м);  $m/z$ : 582  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Сполука 16: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-феноксифеніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,84 (1H, с), 8,58 (1H, м), 8,26 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,85 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0), 7,67 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,30-7,18 (4H, м), 7,06-6,90 (7H, м), 3,76 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,37 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,35 (2H, м);  $m/z$ : 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Сполука 17: (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-(бензилокси)феніл)піридин-3-іл)метанон.

До суміші (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-бромпіридин-3-іл)метанону (0,048 г, 0,13 ммоль, 1,0 екв.), 4-бензилоксифенілборонової кислоти (0,040 г, 0,18 ммоль, 1,4 екв.), фосфату калію (0,053 г, 0,25 ммоль, 1,9 екв.), S-Phos (0,006 г, 0,01 ммоль, 0,1 екв.) і тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,012 г, 0,01 ммоль, 0,01 екв.) додавали 1-бутанол/воду (1,25 мл, 4/1). Після продування реакційної суміші аргонном протягом 5 хвилин, реакційну посудину герметично закривали і нагрівали при 100 °C протягом 10 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite®, елюючи 5 % MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і очищали методом RP-HPLC з одержанням сполуки 17.

30  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,61 (1H, с), 8,06 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,95 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,83 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,48-7,30 (7H, м), 7,16-7,10 (4H, м), 5,16 (2H, с), 3,61 (2H, м), 3,48 (2H, с), 3,37 (2H, м), 2,38 (4H, м);  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Сполука 18: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(1-фенілетил)піперидин-4-іл)піколінамід.

40  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (1H, с), 8,13 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,88 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,78 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,32-7,18 (7H, м), 6,94 (2H, м), 3,98-3,86 (1H, м), 3,74 (2H, м), 3,44 (2H, с), 3,32 (2H, м), 3,14 (1H, м), 2,98-2,85 (1H, м), 2,47 (2H, м), 2,38-2,14 (4H, м), 1,98 (2H, м), 1,86-1,62 (3H, м), 1,48 (4H, м);  $m/z$ : 531  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 Сполука 19: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(2-фенілфеніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,15 (1H, с), 8,56 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,35 (1H, м), 8,22 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,78 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,46-7,34 (6H, м), 7,29-7,13 (4H, м), 6,95 (2H, м), 3,73 (2H, м), 3,53-3,22 (4H, м), 2,47 (2H, м), 2,32 (2H, м);  $m/z$ : 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 Сполука 20: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-нітрофеніл)феніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  10,93 (1H, с), 8,74 (1H, м), 8,28 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 8,20 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,11-8,05 (3H, м), 7,97 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,82 (2H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,35-7,30 (2H, м), 3,65 (2H, м), 3,49 (2H, с), 3,35 (2H, м), 2,43 (2H, м), 2,35 (2H, м);  $m/z$ : 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Сполука 21: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(3-феноксифеніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (1H, с), 8,56 (1H, м), 8,24 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,84 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц), 7,47-7,40 (2H, м), 7,32-7,18 (5H, м), 7,00-6,91 (5H, м), 6,77-6,71 (1H, м), 3,76 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,36 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,36 (2H, м);  $m/z$ : 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

60 Сполука 22: (6-(3-(бензилокси)феніл)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (1H, шир.с), 7,84-7,74 (2H, м), 7,96 (1H, с), 7,58 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 7,48-7,25 (8H, м), 7,08-6,98 (3H, м), 5,16 (2H, с), 3,80 (2H, м), 3,53 (4H, м), 2,50 (4H, м);  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 23: N-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-

карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (1H, с), 8,56 (1H, м), 8,20 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,12 (1H, с), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,60-7,54 (3H, м), 7,26-7,18 (4H, м), 6,95 (2H, м), 5,29 (2H, с), 3,76 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,36 (2H, м), 2,60-2,27 (4H, м); m/z: 425 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Сполука 24: N-(4-(4-ціанфеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (1H, с), 8,67 (1H, м), 8,36 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,97-7,88 (3H, м), 7,75-7,61 (6H, м), 7,29 (2H, м), 7,03 (2H, м), 3,84 (2H, м), 3,60-3,34 (4H, м), 2,49 (4H, м); m/z: 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 25: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-трифторметилфеніл)феніл)піколінамід.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (1H, с), 8,68 (1H, м), 8,37 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,71-7,61 (6H, м), 7,28 (2H, м), 7,04 (2H, м), 3,84 (2H, м), 3,60-3,38 (4H, м), 2,56 (2H, м), 2,43 (2H, м); m/z: 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 26: N-(4-бензоілфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15 (1H, с), 8,67 (1H, м), 8,35 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,90 (4H, м), 7,79 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,59 (1H, м), 7,49 (2H, м), 7,29 (2H, м), 7,02 (2H, м), 3,83 (2H, м), 3,54 (2H, с), 3,47 (2H, м), 2,56 (2H, м), 2,43 (2H, м); m/z: 524 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 27: N-(4-бензилоксифеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,75 (1H, с), 8,58 (1H, с), 2,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,62 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,39-7,18 (7H, м), 6,96-6,90 (4H, м), 5,01 (2H, с), 3,76 (2H, м), 3,52-3,28 (4H, м), 2,60-2,24 (4H, м); m/z: 526 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 28: N-(4-бромфеніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,93 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,93 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,28 (2H, м), 7,02 (2H, м), 3,82 (2H, м), 3,52 (2H, с), 3,42 (2H, м), 2,49 (4H, м); m/z: 497, 499 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 29: N-(4-(4-метоксифеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (1H, с), 8,66 (1H, м), 8,36 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,93 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,83 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,60-7,51 (4H, м), 7,29 (2H, м), 7,03 (2H, м), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц), 3,85 (5H, м), 3,60-3,36 (4H, м), 2,50 (4H, м); m/z: 526 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Сполука 30: (6-(4-бензилфеніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (1H, с), 7,56 (1H, дд, J=9,0, 1,0), 7,32-7,15 (10H, м), 7,06-6,97 (3H, м), 6,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,96 (2H, с), 3,66 (4H, м), 3,52 (2H, с), 2,47 (4H, м); m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 31: 4-((2-(5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)метил)бензонітрил. m/z: 554 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Сполука 32: N-(4-(3-ціанфеніл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (1H, с), 8,67 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 7,94-7,80 (3H, м), 7,63-7,52 (3H, м), 7,28 (2H, м), 7,02 (2H, м), 3,83 (2H, м), 3,53 (2H, с), 3,44 (2H, м), 2,48 (4H, м); m/z: 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 33: (6-(3-фенілфеніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (1H, с), 7,56-7,47 (4H, м), 7,39-7,18 (9H, м), 6,93 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,80 (1H, д, 8,5 Гц), 3,59 (4H, м), 3,43 (2H, с), 2,39 (4H, м); m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 34: (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-феноксифеніламіно)піридин-3-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (1H, с), 7,58 (1H, дд, J=9,0, 2,0 Гц), 7,35-7,25 (6H, м), 7,12-6,97 (8H, м), 6,73 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,66 (4H, м), 3,51 (2H, с), 2,46 (4H, м); m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Сполука 35: (6-(4-(4-ціанбензилкарбамоіл)феніл)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (1H, шир.с), 7,96 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,75-7,68 (2H, м), 7,56 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,40 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,26-7,19 (2H, м), 7,01-6,91 (3H, м), 4,65 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,73 (2H, м), 3,47 (4H, м), 2,42 (4H, м); m/z: 535 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Сполука 36: (6-(4-(ціанбензил)піперидин-4-іламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (1H, с), 7,68 (2H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,44 (1H, м), 7,36-7,32 (2H, м), 7,06-6,98 (2H, м), 6,49 (2H, д, J=9,0 Гц), 3,68-3,56 (6H, м), 3,34 (2H, с), 2,84 (2H, м), 2,46 (4H, м), 2,20 (2H, м), 1,96 (2H, м), 1,60-1,47 (2H, м); m/z: 514 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Сполука 37: (6-(4-фенілфеніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,65-7,55 (5H, м), 7,46-7,40 (4H, м), 7,36-7,25 (3H, м), 7,16 (1H, с), 7,01 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,87 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,68 (4H, м), 3,52 (2H, с), 2,48 (4H, м); m/z: 467 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Сполука 38: N<sup>5</sup>-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-3-іл)-N<sup>2</sup>-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід.



- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (1H, c), 8,57 (1H, c), 8,22 (2H, м), 7,92 (1H, м), 7,59-7,54 (4H, м), 7,46 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,21-7,16 (2H, м), 6,86 (1H, д, J=1,5 Гц), 5,21 (2H, c), 3,96 (1H, м), 3,57 (2H, c), 2,89-2,80 (2H, м), 2,23 (2H, м), 1,97 (2H, м), 1,67 (2H, м); m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.
- 5 Сполука 39: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(1H-пірол-3-іл)феніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (1H, c), 8,58 (1H, c), 8,31 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,0, 2,0 Гц), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,48 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,24-7,18 (2H, м), 7,02 (1H, м), 6,95 (2H, т, J=8,5 Гц), 6,77 (1H, м), 6,47 (1H, м), 3,76 (2H, м), 3,46-3,32 (4H, м), 2,48 (2H, м), 2,36 (2H, м); m/z: 485 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Сполука 40: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-морфолінофеніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74 (1H, c), 8,57 (1H, c), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,0 Гц), 7,62 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,22 (2H, м), 6,94 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,88 (2H, д, J=9,0 Гц), 3,83-3,53 (6H, м), 3,45 (2H, c), 3,36 (2H, м), 3,08 (4H, м), 2,48 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 505 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Сполука 41: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74 (1H, c), 8,57 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 7,60 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,24-7,18 (2H, м), 6,97-6,87 (4H, м), 3,75 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,36 (2H, м), 3,19 (4H, м), 2,60 (4H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (5H, м); m/z: 518 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 Сполука 42: (6-(3-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніл)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (1H, шир.с), 8,40 (1H, c), 8,07 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,77 (2H, м), 7,59-7,47 (3H, м), 7,41 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,24-7,17 (2H, м), 6,95 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,88 (1H, м), 4,66 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,74 (2H, м), 3,45 (4H, м), 2,42 (4H, м); m/z: 535 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 Сполука 43: N<sup>5</sup>-(1-(4-ціанбензил)-1H-піразол-4-іл)-N<sup>2</sup>-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,83 (1H, c), 9,08 (1H, c), 8,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,43 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 8,25 (1H, c), 8,13 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,79 (4H, м), 7,67 (1H, c), 7,49 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,45 (2H, c), 3,80 (1H, м), 3,55 (2H, c), 2,76 (2H, м), 2,07 (2H, м), 1,71 (4H, м); m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 Сполука 44: (6-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-4-іламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,61 (1, 1H), 7,46 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,42 (1H, c), 7,24-7,12 (4H, м), 6,99-6,90 (4H, м), 6,70 (1H, c), 6,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,17 (2H, c), 3,57 (4H, м), 3,44 (2H, м), 2,39 (4H, м); m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Сполука 45: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-4-іламіно)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,89 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,54 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,44-7,38 (3H, м), 7,30 (1H, c), 7,19-7,13 (2H, м), 7,02-6,94 (3H, м), 5,49 (1H, c), 5,19 (2H, c), 3,98-3,84 (1H, м), 3,52 (2H, c), 2,76 (2H, м), 2,17 (2H, м), 1,93 (2H, м), 1,57 (2H, м); m/z: 511 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 Сполука 46: (6-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-карбоксамідо)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.  
До суміші (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-бромпіридин-3-іл)метанону (0,040 г, 0,11 ммоль, 1,0 екв.), 1-(4-ціанбензил)піперидин-4-карбоксаміду (0,028 г, 0,12, 1,1 екв.) і N, N'-диметилетилендіаміну (0,012 мл, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) додавали безводний толуол (1,0 мл).
- 45 Отриману суміш продували аргоном протягом 5 хвилин, і додавали йодид міді(I) (0,011 г, 0,058 ммоль, 0,5 екв.) і карбонат калію (0,044 г, 0,23 ммоль, 2,1 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 4,5 годин, а потім абсорбували на силікагелі. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (силікагель, 0→5 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували зелену тверду речовину (0,070 г). Шляхом додаткового очищення методом препаративної ТШХ (силікагель, 4 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували сполуку 46 у вигляді білої твердої речовини (0,040 г, 67 %).
- 50 <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,64 (1H, c), 8,32 (1H, c), 8,10 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,81-7,74 (3H, м), 7,53-7,46 (2H, м), 7,31 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,12 (2H, т, J=9,0 Гц), 3,64-3,36 (9H, м), 2,79 (2H, м), 2,35 (м, 4H), 1,99-1,87 (2H, м), 1,79-1,54 (4H, м); m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 Більше інформації про вказаний тип сполучення представлено в Wrona, Iwona E.; Gozman, Alexander; Taldone, Tony; Chiosis, Gabriela; Panek, James S. Journal of Organic Chemistry (2010), 75(9), 2820-2835.
- 60 <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,64 (1H, c), 8,32 (1H, c), 8,10 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,81-7,74 (3H, м), 7,53-7,46 (2H, м), 7,31 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,12 (2H, т, J=9,0 Гц), 3,64-3,36 (9H, м), 2,79 (2H, м), 2,35 (м, 4H), 1,99-1,87 (2H, м), 1,79-1,54 (4H, м); m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 47: N-(4-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-

карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,03 (1H, с), 8,58 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,78 (4H, м), 7,57 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,40 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,26-7,19 (2H, м), 6,95 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,68 (1H, м), 4,64 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,76 (2H, м), 3,47 (2H, с), 3,37 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,36 (2H, м); m/z: 578 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 48: (6-(4-(4-ціанбензилкарбамоїл)феніламіно)піридин-3-іл)(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)метанон.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (1H, с), 7,81 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,53-7,33 (8H, м), 7,28-7,23 (2H, м), 6,99 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,60 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,60 (4H, м), 3,48 (2H, с), 2,43 (4H, м); m/z: 550 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 49: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (1H, с), 8,16 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,81-7,78 (1H, м), 7,23-7,07 (3H, м), 7,06-6,91 (4H, м), 4,20-3,88 (1H, м), 3,74 (2H, м), 3,44 (2H, с), 3,43 (2H, с), 3,33 (2H, м), 2,78 (2H, м), 2,47 (2H, м), 2,321 (2H, м), 2,16 (2H, м), 1,96 (2H, м), 1,62 (2H, м); m/z: 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 50: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фтор-3-метилбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (з, 1H), 8,16 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,23-7,18 (2H, м), 7,10-7,01 (2H, м), 6,97-6,84 (3H, м), 3,99-3,88 (1H, м), 3,74 (2H, м), 3,44 (2H, с), 3,40 (2H, с), 3,33 (2H, м), 2,79 (2H, м), 2,47 (2H, м), 2,32 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,13 (1H, м), 1,94 (2H, м), 1,60 (3H, м); m/z: 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 51: N-(1-(4-хлорбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (1H, г, основний ізомер), 8,63 (1H, г, другорядний ізомер), 8,16 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,00 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,38-7,32 (2H, м), 7,09-7,00 (5H, м), 6,81 (2H, д, J=9,0 Гц), 4,10 (м), 3,80 (м), 3,57 (с), 3,45 (м), 3,30 (м), 2,96 (с), 2,58-2,44 (м), 1,94-1,60 (м), 1,39-1,28 (м); m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 52: N-(1-(4-хлорбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0), 7,28-7,22 (6H, м), 6,99 (2H, м), 4,04-3,92 (1H, м), 3,79 (2H, м), 3,49 (2H, с), 3,46 (2H, с), 3,38 (2H, м), 2,81 (2H, м), 2,52 (2H, м), 2,37 (2H, м), 2,17 (2H, м), 1,98 (2H, м), 1,62 (2H, м); m/z: 551, 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 53: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метилфенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (1H, с), 8,64 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,91 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,71 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,30-7,24 (2H, м), 7,13 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,03-6,96 (4H, м), 6,91 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,82 (2H, м), 3,51 (2H, с), 3,42 (2H, м), 2,54 (2H, м), 2,41 (2H, м), 2,33 (3H, с); m/z: 526 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 54: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-метоксифенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (1H, м), 8,64 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,91 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,69 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,30-7,24 (2H, м), 7,03-6,95 (6H, м), 6,87 (2H, м), 3,80 (5H, м), 3,51 (2H, с), 3,42 (2H, м), 2,54 (2H, м), 2,41 (2H, м); m/z: 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 55: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-фторфенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,70 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,24-7,15 (3H, м), 7,00 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,94 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,74-6,60 (3H, м), 3,75 (2H, м), 3,45 (2H, с), 3,36 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (2H, м); m/z: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 56: N-(4-(3-ціанфенокси)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,74 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,38-7,25 (2H, м), 7,24-7,14 (4H, м), 7,00 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,94 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, с), 3,36 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 57: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-метоксифенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,67 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,24-7,11 (3H, м), 7,01-6,91 (4H, м), 6,60-6,48 (3H, м), 3,76 (2H, м), 3,70 (3H, с), 3,45 (2H, с), 3,37 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (2H, м); m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 58: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(3-

метилфенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (1H, c), 8,65 (1H, c), 8,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,73 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,31-7,25 (2H, м), 7,21 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,06-6,96 (4H, м), 6,90 (2H, д, J=7,5 Гц), 6,82 (2H, м), 3,82 (2H, м), 3,51 (2H, c), 3,42 (2H, c), 2,54 (2H, м), 2,41 (2H, м), 2,32 (3H, c); m/z: 526 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 59: N-(4-(4-ціанфенокси)феніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91 (1H, c), 8,59 (1H, c), 8,27 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,87 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц), 7,76 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,53 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,24-7,18 (2H, м), 7,04 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,98-6,91 (4H, м), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,36 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 60: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(4-фторфенокси)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (1H, c), 8,58 (1H, c), 8,27 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,88-7,84 (1H, м), 7,66 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,24-7,18 (3H, м), 6,99-6,88 (7H, м), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,36 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (2H, м); m/z: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 61: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(піридин-3-іл)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,97 (1H, c), 8,80 (1H, c), 8,61 (1H, c), 8,51 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,90-7,80 (4H, м), 7,56 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,33-7,27 (1H, м), 7,25-7,18 (2H, м), 6,95 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,37 (2H, м), 2,49 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 62: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(4-(тіофен-3-іл)феніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91 (1H, c), 8,59 (1H, м), 8,28 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,75 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,38-7,31 (2H, м), 7,24-7,16 (3H, м), 6,94 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,36 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (2H, м); m/z: 502 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 63: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (1H, c), 8,60 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,35 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 8,26 (1H, дд, J=8,5, 1,0 Гц), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,61 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,25-7,13 (4H, м), 7,00 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,94 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,35 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 64: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-(6-(3-ціанфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (1H, c), 8,60 (1H, м), 8,36 (2H, м), 8,26 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,87 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,46-7,31 (3H, м), 7,23-7,18 (3H, м), 7,02-6,90 (3H, м), 3,76 (2H, м), 3,45 (2H, c), 3,35 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,35 (2H, м); m/z: 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 65: 5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,83 (1H, c), 8,58 (1H, м), 8,37-8,21 (4H, м), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,24-7,17 (2H, м), 7,05-6,86 (6H, м), 3,75 (2H, м), 3,44 (2H, c), 3,34 (2H, м), 2,48 (2H, м), 2,34 (2H, м); m/z: 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 66: 5-(4-(4-ціан-2-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (1H, м), 8,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87-7,80 (2H, м), 7,55 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,21-7,15 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,87 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,66-4,58 (1H, м), 3,97-3,78 (6H, м), 3,60 (1H, м), 3,50 (2H, c), 3,41 (2H, м), 3,31 (1H, м), 2,76 (2H, м), 2,16 (2H, м), 2,20-1,57 (4H, м), 1,63-1,52 (2H, м); m/z: 580 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 67: 5-(4-(4-фтор-4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,83 (1H, c), 8,64 (1H, c), 8,36-8,24 (3H, м), 8,11-8,05 (2H, м), 7,92 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,11-6,97 (6H, м), 6,89 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,62 (1H, м), 3,70-3,41 (3H, м), 2,36-1,91 (4H, м); m/z: 562 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 68: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фтор-4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (1H, c), 8,19 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,09-8,04 (2H, м), 7,88-7,82 (2H, м), 7,54 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,08 (2H, т, J=8,5 Гц), 4,60 (1H, м), 3,99-3,90 (1H, м), 3,60-3,30 (4H, м), 2,75 (2H, м), 2,28-2,07 (6H, м), 1,95 (3H, м), 1,65-1,53 (2H, м); m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 69: 5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (1H, c), 8,62 (1H, c), 8,37-8,25 (3H, м), 7,92-7,85 (3H, м), 7,06-6,99 (4H, м), 6,90 (3H, м), 4,62 (1H, м), 3,81 (3H, c), 3,72 (1H, м), 3,49 (1H, c), 3,28-2,98 (2H, м), 1,97 (1H, м), 1,77 (3H, м); m/z: 556 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 70: 5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (1H, с), 8,61 (1H, с), 8,35-8,25 (2H, м), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,06-7,01 (4H, м), 6,90 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,83-6,75 (4H, м), 4,43 (1H, м), 3,84 (2H, м), 3,70 (3H, м), 3,31 (1H, м), 1,93 (2H, м), 1,79 (2H, м); m/z: 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 71: транс-N-(4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86-7,80 (2H, м), 7,51 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,00 (2H, т, J=8,5 Гц), 4,27 (1H, м), 4,07-3,40 (7H, м), 2,65 (4H, м), 2,13 (4H, м), 1,68-1,57 (2H, м), 1,49-1,38 (2H, м); m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 94: (4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)(6-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метанон.

До суспензії піридин-2,6-дикарбонової кислоти (0,200 г, 1,20 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (6,0 мл) додавали 4-фторбензилпіперазин (0,116 г, 0,60 ммоль, 0,5 екв.). Додавали триетиламін (0,33 мл, 2,40 ммоль, 2,0 екв.), а потім HATU (0,319 г, 0,84 ммоль, 0,7 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли метанолом (3,0 мл) і (триметилсиліл)діазометаном (2,0 мл 2М розчину в гексані, 4,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розподіляли між NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 2→5 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували метил-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінат (0,214 г, 50 %) у вигляді білої твердої речовини; m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>. До розчину метил-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінату (0,214 г, 0,60 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (4,0 мл) додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (0,050 г, 1,20 ммоль, 2,0 екв.) у воді (3,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, після чого нейтралізували додаванням HCl (приблизно 0,6 мл 2М розчину). Реакційну суміш концентрували досуха з одержанням 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінової кислоти, яку використовували без додаткового очищення; m/z: 344 [M+H]<sup>+</sup>. До розчину неочищеної 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінової кислоти (приблизно 0,200 ммоль, 1,0 екв.) і триетиламіну (0,083 мл, 0,600 ммоль, 3,0 екв.) у диметилформаміді (2,0 мл) додавали 1-фенілпіперазин (0,036 мл, 0,240 ммоль, 1,2 екв.). Додавали HATU, і перемішували реакційну суміш струшуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, після чого розподіляли між EtOAc (50 мл) і NaHCO<sub>3</sub>/водою (1/1, 50 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 3→7 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували сполуку 94 у вигляді безбарвної олії;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (1H, т, J=7,5 Гц, руН-4), 7,73 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3 або руН-5), 7,70 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3 або руН-5), 7,33-7,22 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F і 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,01-6,90 (5H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F і 3H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,97 (2H, дд, J=5,5, 5,0 Гц, 2H piz), 3,81 (2H, дд, J=5,0, 4,5 Гц, 2H piz), 3,74 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 3,55 (2H, дд, J=5,0, 4,5 Гц, 2H piz), 3,46 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,29 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 3,17 (2H, дд, J=5,5, 4,5 Гц, 2H piz), 2,52 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,39 (2H, дд, 5,0, 4,5 Гц, 2H piz); m/z: 488 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 140: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,5-дифторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1H, шир.с, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,87 (2H, д, J=6,5 Гц, H-2 і H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,70 (1H, т, J=9,0 Гц, H-4 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,00 (1H, м, p<sub>ip</sub>H-4), 3,82 (2H, м, 2H piz), 3,56 (2H, с, 1×CH<sub>2</sub>Ar), 3,51 (2H, с, 1×CH<sub>2</sub>Ar), 3,41 (2H, м, 2H piz), 2,81 (2H, м, 2H p<sub>ip</sub>), 2,55 (2H, м, 2H piz), 2,40 (2H, м, 2H piz), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H p<sub>ip</sub>), 2,01 (2H, м, 2H p<sub>ip</sub>), 1,64 (2H, м, 2H p<sub>ip</sub>); m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 141: 5-(4-(4-карбамоїлбензил)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,65 (2H, м, NH, 1×руН), 8,04 (1H, м, 2×руН), 7,81 (1H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONH<sub>2</sub>), 7,78 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONH<sub>2</sub>), 7,49 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,01 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONH<sub>2</sub>), 4,75 (1H, м, охуріпH-4), 4,09 (1H, м, 1H охуріпH-2, H-6), 3,80 (1H, м, p<sub>ip</sub>H-4), 3,54 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,48 (2H, м, 2H охуріпH-2, H-6), 3,25 (1H, м, 1H охуріпH-2, H-6), 2,75 (2H, м, 2H p<sub>ip</sub>H-2, H-6), 2,06 (3H, м, 2H p<sub>ip</sub>H-2, H-6, 1H охуріпH-3, H-5), 1,91 (1H, м, 1H охуріпH-3, H-5), 1,71 (6H, м, 4H p<sub>ip</sub>H-3, H-5, 2H охуріпH-3, H-5); m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

- Сполука 142: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-((4-фторфеніл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (1H, шир.с, руН-6), 8,21 (1H, д, J=7,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,85 (1H, м, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,26 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,04 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,75 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 4,43 (1H, д, J=7,0 Гц, CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,99 (1H, м, рiрН-4), 3,66 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,01 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,71 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,00 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,86 (1H, м, ВnрiрН-4), 1,62 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,44-1,30 (4H, м, 4H ВnрiрН-3, Н-5); m/z: 556 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 143: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,82 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,47 (1H, м, 1H охурiр), 4,00 (1H, м, рiрН-4), 3,88 (2H, м, 2H охурiр), 3,77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,63 (1H, м, 1H охурiр), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,35 (1H, м, 1H охурiр), 2,81 (2H, м, 2H рiр), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рiр), 2,01 (4H, м, 2H рiр, 2H охурiр), 1,82 (2H, м, 2H охурiр), 1,63 (2H, м, 2H рiр); m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 144: N<sup>2</sup>-(2-(4-ціанбензил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-N<sup>5</sup>-(4-фторбензил)піридин-2,5-дикарбоксамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (1H, с, IsoqH-8), 8,99 (1H, д, J=1,0 Гц, руН-6), 8,28 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,22 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, руН-4), 7,51 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,51 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,42 (1H, дд, J=8,5, 1,5 Гц, IsoqH-6), 7,33 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,12 (1H, д, J=8,5 Гц, IsoqH-5), 7,04 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,71 (1H, т, J=5,5 Гц, NH), 4,63 (2H, д, J=6,0 Гц, NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,72 (2H, с, IsoqH-1 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,62 (2H, с, IsoqH-1 або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,89 (2H, т, J=5,5 Гц, IsoqH-3 або IsoqH-4), 2,75 (2H, т, J=6,0 Гц, IsoqH-3 або Н-4); m/z: 520 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 145: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метилбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (1H, с, руН-6), 8,21 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,09 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7,02 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 4,69 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,60 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 3,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,00 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,74 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,53 (2H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2,04 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,24 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,01 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,79-1,63 (4H, м, 2H рiрН-3, Н-5, ВnрiрН-4", 1H ВnрiрН-3, Н-5), 1,31-1,13 (3H, м, 3H ВnрiрН-3, Н-5); m/z: 537 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 146: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (1H, м, руН-6), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,85 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,20 (1H, т, 8,0 Гц, 1×ArH), 6,73 (1H, дд, J=8,0, 7,0 Гц, 1×ArH), 6,68 (1H, шир.с, 1×ArH), 4,69 (1H, м, 1H Вnрiр), 4,00 (1H, м, рiрН-4), 3,79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,62 (1H, м, 1H Вnрiр), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,01 (1H, м, 1H Вnрiр), 2,81 (2H, м, 2H рiр), 2,75 (1H, м, 1H Вnрiр), 2,55 (2H, т, J=6,0 Гц, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FOCH<sub>3</sub>), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рiр), 2,01 (2H, м, 2H рiр), 1,82 (2H, м, 2H Вnрiр), 1,64 (2H, м, 2H рiр), 1,33-1,18 (3H, м, 3H Вnрiр); m/z: 570 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 147: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-метоксибензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (1H, шир.с, руН-6), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,84 (1H, шир.д, J=8,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,85 (4H, м, 4H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,69 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 3,99 (1H, м, рiрН-4), 3,86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,62 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,02 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,75 (1H, м, 1H ВnрiрН-2, Н-6), 2,51 (2H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,01 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,77 (2H, м, 2H ВnрiрН-3, Н-4, Н-5), 1,64 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,30-1,16 (3H, м, 3H ВnрiрН-3, Н-4, Н-5); m/z: 552 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 148: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, с, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,98 (2H, дд, J=9,5, 8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,52 (1H, м, охурiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,88 (2H, м, 2H охурiрН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H охурiрН-2, Н-6), 3,58 (2H, с,

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,32 (1H, м, 1H охурірН-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,24 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,01 (3H, м, 2H рірН-3, Н-5, 1H охурірН-3, Н-5), 1,83 (3H, м, 3H охурірН-3, Н-5), 1,66 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); m/z: 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 149:  $\text{N}^2$ -(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)- $\text{N}^5$ -(2-(4-фторфенокси)етил)піридин-2,5-дикарбоксамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (1H, с, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,19 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,95 (1H, д, J=8,5 Гц, NHрір), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 6,98 (2H, дд, J=9,5, 8,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,85 (2H, дд, J=9,5, 4,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,67 (1H, шир.с,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,13 (2H, т, J=5,0 Гц,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,00 (1H, м, рірН-4), 3,89 (2H, кв., J=5,5 Гц,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,56 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 2,81 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,5, 11,0 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,69 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); m/z: 502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 150: N-(цис-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (1H, м, руН-6), 8,23 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, руН-3), 7,99 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,26 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,00 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 4,59 (1H, шир.с, сHexН-1), 4,10 (1H, м, сHexН-4), 3,80 (2H, м, 2H різ), 3,50 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,39 (2H, м, 2H різ), 2,53 (2H, м, 2H різ), 2,38 (2H, м, 2H різ), 2,06 (2H, м, 2H сHexН-2, Н-6), 1,90-1,72 (4H, м, 2H сHexН2, Н-6, 2H сHexН-3, Н-5), 1,24 (2H, м, 2H сHexН-3, Н-5); m/z: 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 151: N-(транс-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторбензоїл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,02-7,96 (3H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,16 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 4,66 (1H, м, 1H рірН-2, Н-6), 4,60 (1H, шир.с, сHexН-1), 4,10 (1H, м, сHexН-4), 3,76 (1H, м, 1H рірН-2, Н-6), 3,54 (1H, м, рірН-4), 3,24 (1H, м, 1H рірН-2, Н-6), 3,11 (1H, м, 1H рірН-2, Н-6), 2,07 (3H, м, 3H сHexН-2, Н-6), 1,90-1,79 (8H, м, 1H сHexН-2, Н-6, 3H сHexН-3, Н-5, 4H рірН-3, Н-5), 1,25 (1H, м, 1H сHexН-3, Н-5); m/z: 555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 152: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (1H, шир.с, руН-6), 8,17 (1H, д, J=8,0 Гц, NH або руН-3), 7,87 (1H, д, J=7,5 Гц, NH або руН-3), 7,80 (1H, м, руН-4), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,03 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,93 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,52 (1H, шир.с, 1H Врір), 4,02 (1H, м, рірН-4), 3,57 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 2,95 (1H, м, 1H Врір), 2,81 (2H, м, 2H рір), 2,68 (1H, дд, J=13,0, 10,5 Гц, 1H Врір), 2,50 (1H, м, 1H Врір), 2,26 (2H, тд, J=11,5, 2,0 Гц, 2H рір), 2,04 (2H, м, 2H рір), 1,90-1,58 (5H, м, 2H рір, 3H Врір), 1,27 (2H, м, 2H Врір); m/z: 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

\*\* 2H для Врір відсутній, можливо, внаслідок розширення піка на ділянці 3-5 \*\*

Сполука 153: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(2-(4-фторбензил)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (1H, шир.с, руН-6), 8,10 (1H, д, J=7,5 Гц, 1H NH, руН-3 або руН-4), 7,86 (1H, д, J=8,0 Гц, 1H NH, руН-3 або руН-4), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,05 (2H, m broad, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,96 (2H, т, J=8,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,00 (1H, м, рірН-4), 3,57 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,08 (2H, м, 2H Врір), 2,80 (3H, м, 2H рір, 1H Врір), 2,25 (2H, м, 2H рір), 2,02 (2H, м, 2H рір), 1,76-1,60 (8H, м, 2H рір, 6H Врір); m/z: 540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

\*\*2H для Врір не виявляється, можливо, будучи занадто широким для виявлення \*\*

Сполука 154: 5-(4-(4-хлорбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, дд, J=8,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,94-7,87 (4H, м, NH, руН-4, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,46 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ , 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 4,65 (1H, м, 1H ВзірН-2, Н-6), 4,01 (1H, м, рірН-4), 3,77 (1H, м, 1H ВзірН-2, Н-6), 3,58 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,53 (1H, м, ВзірН-4), 3,17 (2H, м, 2H ВзірН-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,24 (2H, т, J=10,5 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H ВзірН-3, Н-5), 1,82 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,71-1,61 (4H, м, 2H рірН-3, Н-5, 2H ВзірН-3, Н-5); m/z: 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 155: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,39 (1H, т, J=7,5 Гц, 1H  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,26 (1H, м, 1H  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,14 (2H, м, 2H  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 4,65 (1H, м, PhохурірН-4), 4,01 (1H, м, рірН-4), 3,90 (2H, м, 2H PhохурірН-2, Н-6), 3,63 (1H, м, 1H PhохурірН-2, Н-6), 3,56 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,39 (1H, м, 1H PhохурірН-2, Н-6), 2,81

(2H, м, 2H *pipH*-2, H-6), 2,22 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H *pipH*-2, H-6), 2,04-1,70 (6H, м, 2H *pipH*-3, H-5, PhoxуpіpH-3, H-5), 1,64 (2H, м, 2H *pipH*-3, H-5); m/z: 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 156: 5-(4-(3-хлор-4-ціанфеноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, м, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,59 (1H, д, J=9,0 Гц, H-5 або H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClCN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,03 (1H, д, J=2,0 Гц, H-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClCN), 6,87 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, H-5 або H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClCN), 4,69 (1H, м, PhoxуpіpH-4), 4,01 (1H, м, *pipH*-4), 3,91 (2H, м, 2H PhoxуpіpH-2, H-6), 3,62 (1H, м, 1H PhoxуpіpH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42 (1H, м, 1H PhoxуpіpH-2, H-6), 2,82 (2H, м, 2H *pipH*-2, H-6), 2,23 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H *pipH*-2, H-6), 2,04-1,69 (6H, м, 2H *pipH*-3, H-5, PhoxуpіpH-3, H-5), 1,64 (2H, м, 2H *pipH*-3, H-5); m/z: 583, 585 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 157: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)феноксипіперидин-1-карбоніл)піколінамід.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94-7,87 (2H, м, NH, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,55 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 4,70 (1H, м, 1H Phoxуpіp), 4,01 (1H, м, 1H Phoxуpіp або *pipH*-4), 3,95-3,87 (1H, м, 1H Phoxуpіp або *pipH*-4), 3,64 (1H, м, 1H Phoxуpіp), 3,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,50 (1H, м, 1H Phoxуpіp), 3,35 (1H, м, 1H Phoxуpіp), 2,83 (2H, м, 2H *pip*), 2,24 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H *pip*), 2,14-1,84 (6H, м, 2H *pip*, 4H Phoxуpіp), 1,65 (2H, м, 2H *pip*); m/z: 592 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 158: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторфеноксипіперидин-1-карбоніл)піколінамід.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, м, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,07 (1H, кв., J=9,5 Гц, H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,74 (1H, м, H-1 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,61 (1H, м, H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,51 (1H, м, PhoxуpіpH-4), 4,01 (1H, м, *pipH*-4), 3,88 (2H, м, 2H PhoxуpіpH-2, H-6), 3,63 (1H, м, 1H PhoxуpіpH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,37 (1H, м, 1H PhoxуpіpH-2, H-6), 2,82 (2H, м, 2H *pipH*-2, H-6), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H *pipH*-2, H-6), 2,04-1,84 (6H, м, 2H *pipH*-3, H-5, 4H PhoxуpіpH-3, H-5), 1,64 (2H, м, 2H *pipH*-3, H-5); m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Сполука 159: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-3-(5,20-діоксо-24-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-7,10,13,16-тетраокса-4,19-діазатетракоз-1-иніл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

До розчину сполуки 164 (див. нижче) (0,030 г, 0,043 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл) додавали хлороводень (0,054 мл 4,0М розчини в діоксані, 0,216 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин, після чого видаляли розчинник під струменем азоту. Залишок сушили в умовах вакууму з одержанням тригідрохлориду 3-(3-амінопроп-1-иніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід, який використовували без додаткового очищення; m/z 594 [M+H]<sup>+</sup>.

40 До суспензії тригідрохлориду 3-(3-амінопроп-1-иніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід (0,043 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл) додавали триетиламін (0,018 мл, 0,129 ммоль, 3,0 екв.) з одержанням коричневого розчину. Додавали 15-[(D)-(+)-біотиніламіно]-4,7,10,13-тетраоксапентадеканову кислоту (0,023 г, 0,047 ммоль, 1,1 екв.) і НАТУ (0,018 г, 0,047 ммоль, 1,1 екв.), а потім диметиламінопіридин (0,005 г, 0,043 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого її вливали у воду (20 мл). Органічні фази екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (35 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищену речовину очищали методом RP-HPLC з одержанням сполуки 159; m/z 1068 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 160: 5-(4-(4-фторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

50 До розчину 5-(метоксикарбоніл)піридин-2-карбонової кислоти (0,209 г, 1,18 ммоль, 1,0 екв.) і дигідрохлориду 1-(4-метоксибензил)піперидину (0,373 г, 1,27 ммоль, 1,1 екв.) у диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,40 мл, 2,89 ммоль, 2,5 екв.), а потім НАТУ (0,528 г, 1,39 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб, після чого розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (80 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (80 мл), водою (80 мл) і сольовим розчином (80 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням метил-6-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-ілкарбамоіл)нікотинату у вигляді білої твердої речовини (0,378 г, 84 %), що використовували без додаткового очищення;

60 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 9,13 (1H, м, руН-6), 8,43 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц,

руН-3), 7,98 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 7,26 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,87 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,01 (1Н, м, рірН-4), 3,98 (3Н, с, 1×OCH<sub>3</sub>), 3,80 (3Н, с, 1×OCH<sub>3</sub>), 3,53 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,90 (2Н, м, 2Н рір), 2,24 (2Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2Н рір), 2,02 (2Н, м, 2Н рір), 1,69 (2Н, м, 2Н рір); m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>.

5 До розчину метил-6-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)нікотинату (0,378 г, 0,987 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) і метанолі (3 мл) додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (0,166 г, 3,948 ммоль, 4,0 екв.) у воді (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого нейтралізували додаванням НСІ (приблизно 2,0 мл 2М розчину). Реакційну суміш концентрували досуха з одержанням 6-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)нікотинової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення. До суміші 6-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)нікотинової кислоти (0,036 г, 0,098 ммоль, 1,0 екв.), гідрохлориду 4-фторбензоїлпіперидину (0,029 г, 0,117 ммоль, 1,2 екв.) і триетиламіну (0,034 мл, 0,244 ммоль, 2,5 екв.) у диметилформаміді (1,0 екв.) додавали НАТУ (0,041 г, 0,244 ммоль, 1,1 екв.).

10 Реакційну суміш перемішували струшуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого додавали воду (5 мл). Утворювалася смола, яку розчиняли в EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4/1, 50 мл). Розчин промивали NaHCO<sub>3</sub>/водою (1/1, 50 мл), сольовим розчином (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічні фази сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 3→7 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували сполуку 160 у вигляді безбарвної олії (0,037 г, 68 %);

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1Н, м, руН-6), 8,24 (1Н, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,98 (2Н, дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,91 (1Н, м, NH), 7,88 (1Н, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,24 (2Н, д, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,16 (2Н, т, J=8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,66 (1Н, м, ВзірН-4), 3,99 (1Н, м, рірН-4), 3,80 (3Н, с, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (1Н, м, 1Н ВзірН-2, Н-6), 3,54 (1Н, м, 1Н ВзірН-2, Н-6), 3,48 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,21-3,11 (2Н, м, 2Н ВзірН-2, Н-6), 2,86 (2Н, м, 2Н рірН-2, Н-6), 2,19 (2Н, т, J=11,0 Гц, 2Н рірН-2, Н-6), 2,00 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5), 1,82 (4Н, м, ВзірН-3, Н-5), 1,64 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5); m/z: 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 161: 5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1Н, м, руН-6), 8,23 (1Н, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1Н, м, NH), 7,88 (1Н, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,24 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,98 (2Н, дд, J=9,0, 8,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (4Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,51 (1Н, м, PhОрірН-4), 4,00 (1Н, м, рірН-4), 3,88 (2Н, м, 2Н PhОрірН-2, Н-6), 3,80 (3Н, с, OCH<sub>3</sub>), 3,63 (1Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6), 3,49 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,34 (1Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6), 2,87 (2Н, м, 2Н рірН-2, Н-6), 2,20 (2Н, т, J=11,0 Гц, 2Н рірН-2, Н-6), 2,06-1,90 (4Н, м, 2Н рірН-3, Н-5, 2Н PhОрірН-3, Н-5), 1,83 (2Н, м, 2Н PhОрірН-3, Н-5), 1,65 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5); m/z: 547 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Сполука 162: 5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

40 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1Н, д, J=1,0 Гц, руН-6), 8,24 (1Н, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,90 (1Н, м, NH), 7,87 (1Н, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,59 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,23 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,96 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,86 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,70 (1Н, м, PhОрірН-4), 3,99 (1Н, м, рірН-4), 3,90 (2Н, м, 2Н PhОрірН-2, Н-6), 3,80 (3Н, с, OCH<sub>3</sub>), 3,64 (1Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6), 3,48 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,41 (1Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6), 2,87 (2Н, м, 2Н рірН-2, Н-6), 2,19 (2Н, т, J=11,0 Гц, 2Н рірН-2, Н-6), 2,04-1,82 (6Н, м, 2Н рірН-3, Н-5 і 4Н PhОрірН-3, Н-5), 1,64 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5); m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Сполука 163: 5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

50 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1Н, м, руН-6), 8,23 (1Н, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94 (1Н, д, J=9,0 Гц, 2Н ОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,88 (1Н, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,26 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н ОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н ОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,86 (2Н, д, J=8,5 Гц, 2Н ОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,65 (1Н, м, PhОрірН-4), 4,01 (1Н, м, рірН-4), 3,88 (3Н, с, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (1Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6), 3,53 (3Н, м, 1Н PhОрірН-2, Н-6, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,24-3,11 (2Н, м, 2Н PhОрірН-2, Н-6), 2,91 (2Н, м, 2Н рірН-2, Н-6), 2,25 (2Н, т, J=11,0 Гц, 2Н рірН-2, Н-6), 2,02 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5), 1,89-1,76 (4Н, м, 4Н PhОрірН-3, Н-5), 1,70 (2Н, м, 2Н рірН-3, Н-5); m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Сполука 164: трет-бутил-3-(2-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат.

60 До розчину 5-хлор-6-(етоксикарбоніл)нікотинової кислоти (0,201 г, 0,875 ммоль, 1,0 екв.) і 4-фторбензилпіперазину (0,204 г, 1,051 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (4,0 мл) додавали



триетиламін (0,146 мл, 1,051 ммоль, 1,2 екв.), а потім HATU (0,366 г, 0,963 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували струшуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого розподіляли між EtOAc (80 мл) і водою/NaHCO<sub>3</sub> (2/1, 60 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (80 мл), водою (80 мл) і сольовим розчином (80 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (30→95 % EtOAc у гексані, 2→25 хв) одержували етил-3-хлор-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінат у вигляді білої твердої речовини (0,265 г, 75 %);

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) 8,54 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-2 або руН-4), 7,83 (1H, д, J=1,0 Гц, руН-2 або руН-4), 7,26 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,99 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,48 (2H, кв., J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,55 (4H, м, 4H piz), 2,45 (4H, м, 4H piz), 1,43 (3H, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); m/z 406, 408 [M+H]<sup>+</sup>.

Розчин етил-3-хлор-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінату (0,265 г, 0,654 ммоль, 1,0 екв.) і N-Вос-пропаргіламіну (0,122 г, 0,785 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (7,0 мл) дегазували шляхом барботування аргонном. Додавали триетиламін (0,14 мл, 0,981 ммоль, 1,5 екв.), а потім йодид міді(І) (0,006 г, 0,033 ммоль, 0,05 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,038 г, 0,033 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш додатково дегазували, після чого нагрівали до 90 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували через Celite®, елюючи EtOAc (80 мл). Фільтрат промивали водою (100 мл), сольовим розчином (80 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (80 мл). Органічні фази сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 70 % EtOAc у гексані) одержували вихідний етил-3-хлор-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінат і етил-3-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінат у вигляді безбарвної олії;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 8,60 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-2 або руН-4), 7,87 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-2 або руН-4), 7,26 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,99 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,87 (1H, шир.с, NH), 4,47 (2H, кв., J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,21 (2H, д, J=5,5 Гц, CH<sub>2</sub>NHВос), 3,77 (2H, м, 2H piz), 3,37 (2H, м, 2H piz), 2,51 (2H, м, 2H piz), 2,38 (2H, м, 2H piz), 1,47 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,43 (3H, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

До розчину етил-3-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінату (0,060 г, 0,115 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані/метанолі (2/1, 1,5 мл) додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (0,010 г, 0,229 ммоль, 2,0 екв.) у воді (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, після чого нейтралізували додаванням HCl (приблизно 0,2 мл 2М розчину). Реакційну суміш концентрували досуха з одержанням 3-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінової кислоти, яку використовували без очищення; m/z 497 [M+H]<sup>+</sup>.

До розчину неочищеної 3-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінової кислоти (0,115 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (2,0 мл) додавали дигідрохлорид 1-(4-ціанбензил)-4-амінопіперидину (0,040 г, 0,138 ммоль, 1,2 екв.) і HATU (0,052 г, 0,138 ммоль, 1,2 екв.). Додавали триетиламін (0,056 мл, 0,403 ммоль, 3,5 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, після чого розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (80 мл), водою (80 мл) і сольовим розчином (80 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 3→6 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували сполуку 164 у вигляді жовтої піни;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-4 або руН-6), 7,85 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-4 або руН-6), 7,80 (1H, д, J=8,0 Гц, CONH), 7,60 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,29-7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,00 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,88 (1H, м, NHCO<sub>2</sub>C), 4,23 (2H, д, J=5,5 Гц, CCH<sub>2</sub>NH), 3,99 (1H, м, pizH-4), 3,80-3,40 (4H, шир.м, 4H piz), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,51 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 2,80 (2H, м, 2H piz), 2,46 (4H, м, 4H piz), 2,23 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H piz), 2,01 (2H, м, 2H piz), 1,63 (2H, м, 2H piz), 1,46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 694 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 165: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піколінамід.

До розчину 5-бромпіколінової кислоти (0,50 г, 2,48 ммоль, 1,0 екв.) і дигідрохлориду 1-(4-ціанбензил)-4-амінопіперидину (0,71 г, 2,48 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (1,21 мл, 8,66 ммоль, 3,5 екв.) і HATU (1,13 г, 2,97 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, після чого розподіляли між EtOAc (120 мл) і водою (100 мл). Органічні фази промивали сольовим розчином (100 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (0 %, 5 %, 10 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,

0→5→25→35 хв) одержували 5-бром-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід у вигляді воскоподібної коричневої твердої речовини:

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,07 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,97 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,84 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,63 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,50 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,00 (1H, м, рірН-4), 3,63 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,88 (2H, м, 2H рір), 2,30 (2H, м, 2H рір), 2,04 (2H, м, 2H рір), 1,70 (2H, м, 2H рір); m/z 399, 401 [M+H]<sup>+</sup>.

До суміші 5-бром-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамиду (0,040 г, 0,100 ммоль, 1,0 екв.) 4-(4-піперидинілокси)бензонітрилу (0,024 г, 0,120 ммоль, 1,2 екв.), трет-бутоксиду натрію (0,019 г, 0,201 ммоль, 2,0 екв.) і S-Phos (0,004 г, 0,010 ммоль, 0,1 екв.) додавали толуол (1,0 мл). Отриману суміш дегазували шляхом барботування суміші аргонном. Додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0,005 г, 0,005 ммоль, 0,05 екв.), і додатково дегазували суміш, після чого реакційну суміш герметизували і нагрівали до 105 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite®, елюючи 5 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищену речовину очищали методом RP-HPLC з одержанням сполуки 165:

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (1H, д, J=3,0 Гц, руН-6), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3), 7,72 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,60 (4H, м, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,24 (1H, дд, J=8,0, 3,0 Гц, руН-4), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,64 (1H, м, PhOрірН-4), 3,98 (1H, м, рірН-4), 3,63-3,57 (2H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,38-3,30 (2H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6), 2,80 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,22 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,16-2,05 (2H, м, 2H PhOрірН-3, Н-5), 2,01-1,92 (4H, м, 2H рірН-3, Н-5, 2H PhOрірН-3, Н-5), 1,62 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); m/z: 522 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 166: N<sup>2</sup>-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-N<sup>5</sup>-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іл)піридин-2,5-дикарбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, д, J=1,0 Гц, руН-6), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,16 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (1H, д, J=8,5 Гц, ВрірНН), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,47 (4H, м, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,88 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,21 (1H, д, J=7,5 Гц, PhрірНН), 4,26 (1H, м, PhрірН-4), 3,99 (1H, м, ВрірН-4), 3,89 (2H, м, 2H PhрірН-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,08 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H PhрірН-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H ВрірН-2, Н-6), 2,26-2,16 (4H, м, 2H PhрірН-3, Н-5, 2H ВрірН-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H ВрірН-3, Н-5), 1,70-1,59 (4H, м, 2H PhрірН-3, Н-5, 2H ВрірН-3, Н-5); m/z: 548 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 167: N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, дд, J=2,0, 1,0 Гц, руН-6), 8,25 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, руН-3), 7,99 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,01-6,94 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,89-6,84 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,60 (1H, шир.с, сHexН-1 або PhOрірН-4), 4,52 (1H, м, сHexН-1 або PhOрірН-4), 4,10 (1H, м, сHexН-4), 3,88 (2H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,36 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 2,11-1,90 (12H, м, сHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6, PhOрірН-3, Н-5); m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 265: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (1H, д, J=3,0 Гц, руН-6), 8,01 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,62-7,57 (4H, 4×ArH), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,19 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц, руН-4), 6,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,54 (1H, м, PhOрірН-4), 3,98 (1H, м, рірН-4), 3,75 (1H, дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,49 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,31 (1H, дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,23 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 2,80 (2H, м, 2H рір), 2,22 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рір), 2,14 (1H, м, 1H PhOрір), 1,99 (3H, м, 2H рір, 1H PhOрір), 1,79 (2H, м, 2H PhOрір), 1,62 (2H, м, 2H рір); m/z: 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 266: 5-(4-(4-хлорбензоіл)піперидин-1-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (1H, шир.с, 1×ру), 7,98 (1H, д, J=8,5 Гц, NH або 1×ру), 7,98 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7,96 (1H, м, NH або 1×ру), 7,90 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7,75 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7,47 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7,25 (1H, м, NH або 1×ру), 4,26 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,19 (1H, м, рірН-4 або VzрірН-4), 3,90 (2H, м, 2H рір або Vzрір), 3,62 (2H, м, 2H рір або Vzрір), 3,45 (1H, м, рірН-4 або VzрірН-4), 3,07 (2H, м, 2H рір або Vzрір), 2,81 (2H, м, 2H рір або Vzрір), 2,20-1,85 (8H, м, 4H рір, 4H Vzрір); m/z: 542, 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 267: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,89 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 7,65 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,66 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=7,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,94 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, руН-4), 6,89 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,99 (2H, м, 2H рір), 3,85 (2H, м, 2H рір), 3,60 (1H, м, 1H рір), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,08 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рір), 2,80 (2H, м, 2H рір), 2,21 (4H, м, 4H рір), 1,99 (2H, м, 2H рір), 1,59 (3H, м, 3H рір); m/z: 520 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 268: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (1H, м, руН-6), 8,20 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,49-7,29 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,98 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,00 (1H, м, рірН-4), 3,76 (2H, м, 2H різ), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,33 (2H, м, 2H різ), 2,81 (2H, м, 2H рір), 2,57 (2H, м, 2H різ), 2,40 (2H, м, 2H різ), 2,22 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рір), 2,01 (2H, м, 2H рір), 1,63 (2H, м, 2H рір), 1,33 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); m/z: 569 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 269: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,44 (2H, д, J=6,0 Гц, 2H Ору), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, м, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,81 (2H, д, J=6,5 Гц, 2H Ору), 4,72 (1H, м, РуОрірН-4), 4,05-3,87 (3H, м, рірН-4, 2H РуОрірН-2, Н-6), 3,63 (1H, м, 1H РуОрірН-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,41 (1H, м, 1H РуОрірН-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 10,0, 2H рірН-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 2,00-1,79 (4H, м, 4H РуОрірН-3, Н-5), 1,64 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 270: (S)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> @ 50 °C) δ 8,72 (1H, шир.с, руН-6), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,98 (1H, м, NH або руН-4), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц, NH або руН-4), 7,59 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,97 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,80 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,90 (1H, м, піролідинН-3), 4,01 (1H, м, рірН-4), 3,98-3,86 (2H, м, 1H піролідинН-2, 1H піролідинН-5), 3,80-3,50 (2H, м, 1H піролідинН-2, 1H піролідинН-5), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,80 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,29-2,14 (4H, м, 2H рірН-2, Н-6, піролідинН-4), 2,02 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,66 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub> @ 50 °C) δ -122,3; m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 271: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1H, м, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94-7,84 (3H, м, NH, руН-4, 1H BzH-5 або BzH-6), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,99 (1H, м, BzH-5 або BzH-6), 6,89 (ддд, J=11,0, 8,5, 2,5 Гц, BzH-3), 4,65 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 4,00 (1H, м, рірН-4), 3,75 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,41 (1H, м, BzрірН-4), 3,20 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 3,07 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,22 (2H, д, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,03 (3H, м, 2H рірН-3, Н-5, 1H BzрірН-3, Н-5), 1,86 (1H, м, 1H BzрірН-3, Н-5), 1,75-1,58 (4H, м, 2H рірН-3, Н-5, 2H BzрірН-3, Н-5); m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 272: 5-(4-(4-фторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91 (1H, с, 1×NH або ArH), 8,68 (1H, м, 1×NH або ArH), 8,42-8,33 (3H, м, NH, 2×ArH або 3×ArH), 8,01-7,95 (3H, м, NH, 2×ArH або 3×ArH), 7,20-7,08 (5H, м, NH, 4×ArH або 5×ArH), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2×ArH), 4,67 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-4, Н-6), 3,76 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-4, Н-6), 3,49 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-4, Н-6), 3,26 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-4, Н-6), 3,14 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-4, Н-6), 2,04 (1H, м, 1H BzрірН-3, Н-5), 1,84 (3H, м, 3H BzрірН-3, Н-5); m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 273: 5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (1H, с, NH або 1×ArH), 8,68 (1H, м, 1×ArH), 8,41-8,33 (3H, NH, 2×ArH або 3×ArH), 7,96 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1×ArH), 7,11-7,08 (4H, м, NH, 3×ArH або 4×ArH), 7,02-6,95 (3H, NH, 2×ArH або 3×ArH), 6,89-6,85 (2H, м, 2×ArH), 4,54 (1H, м, PhОрірН-4), 3,91 (2H, м, 2H PhОрірН-2, Н-6), 3,66 (1H, м, 1H PhОрірН-2, Н-6), 3,39 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 2,00 (2H, м, 2H PhОрірН-3, Н-5), 1,86 (2H, м, 2H PhОрірН-3, Н-5); m/z: 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 274: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, с, руН-6), 8,23 і 8,11 (1H, 2m, руН-3), 7,87 (2H, м, NH, руН-4), 7,61

- (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,92-6,73 (4H, м, 4H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,24 (2H, м, 1H PhOripH-2, H-6, PhOripH-3), 3,99 (1H, м, рірH-4), 3,75 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,67 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,43 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,29 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 2,81 (2H, м, 2H рірH-2, H-6), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рірH-2, H-6), 2,01 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H PhOripH-4, H-5), 1,82 (1H, м, 1H PhOripH-4, H-5), 1,65 (3H, м, 2H рірH-3, H-5, 1H PhOripH-4, H-5); m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup>.
- 5 Сполука 275: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід.
- 10 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (1H, д, J=8,5 Гц, руH-3), 7,88 (1H, д, J=2,0 Гц, руH-6), 7,68 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,47 (2H, д, J=7,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,93 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, руH-4), 6,84 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,03-3,97 (2H, м, 2×рірH-4), 3,77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,49 (4H, м, 2×2H рірH-2, H-6), 2,83 (4H, м, 2×2H рірH-2, H-6), 2,28-2,15 (4H, м, 2×2H рірH-3, H-5), 2,00 (2H, м, 2H рірH-3, H-5), 1,66 (2H, м, 2H рірH-3, H-5); m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Сполука 276: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іламіно)піколінамід.
- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (1H, д, J=3,0 Гц, руH-6), 8,02 (1H, д, J=8,5 Гц, руH-3), 7,73 (1H, д, J=8,5 Гц, CONH), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,22 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц, руH-4), 6,89 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,56 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,98 (1H, м, рірH-4), 3,79 (2H, м, 2H Phrip), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,44 (1H, м, PhripH-4), 3,04 (2H, м, 2H Phrip), 2,80 (2H, м, 2H рірH-2, H-6), 2,21 (4H, м, 2H Phrip, 2H рірH-2, H-6), 1,99 (2H, м, 2H рірH-3, H-5), 1,76-1,47 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H Phrip); m/z: 513 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 Сполука 277: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(3-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.
- 30 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> @ 50 °C) δ 8,58 (1H, с, руH-6), 8,12 (1H, шир.с, руH-3), 7,87 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,83 (1H, м, руH-4), 7,60 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,12 (1H, т, J=7,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,49 (1H, д, J=8,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,40 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,32 (1H, м, PhOripH-3), 4,00 (1H, м, рірH-4), 3,76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (1H, м, 1H PhOripH-2), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,37 (2H, м, PhOripH-6), 2,80 (3H, м, 2H рірH-2, H-6, 1H PhOripH-2), 2,25 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рірH-2, H-6), 1,98 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H PhOripH-4, H-5), 1,71-1,59 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H PhOripH-4, H-5); m/z: 554 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Сполука 278: (R)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід.
- 40 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> @ 50 °C) δ 8,72 (1H, шир.с, руH-6), 8,22 (1H, д, J=7,5 Гц, руH-3 або H-4), 7,98 (1H, шир.с, NH), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3 або H-4), 7,59 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,98 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,90-6,78 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,92 (1H, м, піролідинH-3), 4,01 (1H, м, рірH-4), 3,98-3,85 (2H, м, 1H піролідинH-2, 1H піролідинH-5), 3,78-3,50 (2H, м, 1H піролідинH-2, 1H піролідинH-5), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,80 (2H, м, 2H рірH-2, H-6), 2,25 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рірH-2, H-6), 2,16 (2H, м, піролідинH-4), 2,02 (2H, м, 2H рірH-3, H-5), 1,65 (2H, м, 2H рірH-3, H-5); m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 Сполука 279: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-((транс))-4-(4-ціанфенокси)-3-фторпіперидин-1-карбоніл)піколінамід.
- 50 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (1H, м, руH-6), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,92 (2H, м, NH, руH-4), 7,63 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,01 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,75 (1H, м, PhOripH-4), 4,75-4,03 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-3, H-6), 4,01 (1H, м, рірH-4), 3,78 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-3, H-6), 3,68-3,37 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-3, H-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,82 (2H, м, 2H рірH-2, H-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рірH-2, H-6), 2,02 (2H, м, 2H рірH-3, H-5), 1,63 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H PhOripH-6); m/z: 567 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 Сполука 280: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-((1R, 3r, 5S)-3-(4-ціанфенокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоніл)піколінамід.
- 60 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (1H, д, J=1,5 Гц, руH-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,97 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,92 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,57 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,67 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-4, H-6), 4,82 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-4, H-6), 4,13 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-4, H-6), 4,01 (1H, м, рірH-4), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,81 (2H, м, 2H рірH-2, H-6), 2,22 (2H, т, J=11,5 Гц, рірH-2, H-6), 2,17 (4H, м, 4H PhOrip), 2,01 (2H, м, 2H рірH-3, H-5), 1,86 (2H, д, J=7,5 Гц, 2H PhOrip), 1,68 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H PhOrip); m/z: 575 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 281: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1H, м, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94-7,84 (3H, NH, руН-4, BzH-5 або Н-6), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,99 (1H, м, BzH-5 або Н-6), 6,89 (1H, ддд, J=11,0, 9,0, 2,0 Гц, BzH-2), 4,63 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,71 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,41 (1H, м, BzpipH-4), 3,20 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,08 (1H, м, BzpipH-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, 11,5, 10,0 Гц, pipH-2, Н-6), 2,12-1,82 (4H, м, 2H pipH-3, Н-5, 2H BzpipH-3, Н-5), 1,78-1,59 (4H, м, 2H pipH-3, Н-5, 2H BzpipH-3, Н-5); m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 282: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,98 (1H, тд, J=9,0, 5,5 Гц, PhH-5), 6,87 (1H, ддд, J=11,0, 8,5, 3,0 Гц, PhH-2), 6,80 (1H, м, PhH-6), 4,47 (1H, м, PhOpirH-4), 4,00 (1H, м, pipH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,68 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,49 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,82 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,23 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,03-1,96 (4H, м, 2H pipH-3, Н-5, 2H PhOpirH-3, Н-5), 1,85 (2H, м, 2H PhOpirH-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 283: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, м, руН-6), 8,33 (1H, м, ОруН-2), 8,26-8,23 (2H, м, руН-3, 1H ОруН), 7,92 (1H, д, J=9,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,23 (2H, м, 2H ОруН), 4,66 (1H, м, руOpirH-4), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,91 (2H, м, 2H PyOpirH-2, Н-6), 3,66 (1H, м, 1H PyOpirH-2, Н-6), 3,40 (1H, м, 1H PyOpirH-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,22 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,04-1,88 (6H, м, 2H pipH-3, Н-5, 4H PyOpirH-3, Н-5), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 1,64 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 284: етил 4-(1-(6-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)нікотиноїл)піперидин-4-ілокси)бензоат.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,99 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Et), 7,92 (1H, д, J=9,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,92 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Et), 4,72 (1H, м, PhOpirH-4), 4,34 (2H, кв., J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,02-3,87 (3H, м, pipH-4, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,55 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,24 (2H, т, J=10,5 Гц, pipH-2, Н-6), 2,03-1,88 (6H, м, pipH-3, Н-5, 4H PhOpirH-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,37 (3H, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 285: 5-(4-(4-ціанбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1H, м, руН-6), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,90 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,25 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,00 (1H, м, pipH-4), 3,80 (5H, м, 2H piz, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (2H, с, 1×CH<sub>2</sub>Ar), 3,52 (2H, с, 1×CH<sub>2</sub>Ar), 3,41 (2H, м, 2H piz), 2,90 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,54 (2H, м, 2H piz), 2,41 (2H, м, 2H piz), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,01 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); m/z: 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 286: 5-(4-(4-ціан-2-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-6), 8,02 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3), 7,73 (1H, д, 8,5 Гц, CONH), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,26-7,21 (2H, м, руН-4, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)CNH-5), 7,11 (1H, д, J=1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)CNH-3), 6,95 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)CNH-6), 4,60 (1H, м, PhOpirH-4), 3,99 (1H, м, pipH-4), 3,86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,69-3,61 (4H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,30 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 2,84 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,26 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,14-1,96 (6H, м, 2H pipH-3, Н-5, 4H PhOpirH-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); m/z: 552 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 287: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,92 (1H, м, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,88 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, Н-6), 6,68 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,17 (2H, м, 2H BzpipH-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,02 (3H, м, 2H pipH-3, Н-5, 1H BzpipH-3, Н-5), 1,83 (3H, м, 3H BzpipH-3, Н-5), 1,66 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); m/z: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 288: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (1H, м, руН-6), 8,17 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (2H, дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,87 (1H, м, NH), 7,82 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,10 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,82 (2H, д, J=6,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2 і Н-6), 6,62 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,60 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 4,00 (1H, м, рiрН-4), 3,69 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,47 (1H, м, BzрiрН-4), 3,44 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,11 (2H, м, 2H BzрiрН-2, Н-6), 2,78 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,17 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 1,95 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,76 (4H, м, 4H BzрiрН-3, Н-5), 1,60 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -104,4, -110,5; m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 289: 5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,91 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 9,69 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,87 (2H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, Н-6), 6,68 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,70 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,00 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,41 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,03-1,83 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 4H PhOрiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -110,5; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 290: трет-бутил-3-(2-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоіл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)пропілкарбамат.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,03 (1H, д, J=8,5 Гц, РуCONH), 7,61 (3H, м, руН-4, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,27 (2H, дд, J=8,6, 6,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,01 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 5,02 (1H, м, NHCO<sub>2</sub>), 3,93 (1H, м, рiрН-4), 3,79 (2H, м, 2H piz), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,50 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,40 (2H, м, 2H piz), 3,17 (4H, м, РуCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2,81 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,79 (2H, м, 2H piz), 2,53 (2H, м, 2H piz), 2,21 (2H, т, J=10,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,00 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,84 (2H, м, РуCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1,66 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,43 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 699 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 291: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-3-(5,21-діоксо-25-((3aS, 4S, 6aR)-2-оксогексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазол-4-іл)-8,11,14,17-тетраокса-4,20-діазапентакозил)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)піколінамід (у вигляді трифторацетату). m/z: 1072 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 292: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-((S)-3-(4-фторфенокси)піролідин-1-карбоніл)піколінамід.

m/z: 539 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup> 539,2314, для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 539,2265).

Сполука 293: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(пара-толілокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,09 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 6,88 (2H, д, J=6,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, Н-6), 6,82 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 6,80 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,56 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 2,83 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,29 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,04-1,84 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,68 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 550 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 294: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, м, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,55 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 6,88 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, Н-6), 6,68 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,70 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,87 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,35 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,12-1,84 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 603 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 295: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,28 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, м, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 6,98 (2H, т, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,89-6,84 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, Н-6), 6,68 (1H, шир.т, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,52 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,36 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,83 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,04-1,85 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,64 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 296: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 6,90-6,82 (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,69 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,47 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, pirH-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,64 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,50 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,84 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,24 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pirH-2, H-6), 2,04-1,83 (6H, м, 2H pirH-3, H-5, PhOpirH-3, H-5), 1,66 (2H, м, 2H pirH-3, H-5); m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 565,2657, C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 565,2621).

Сполука 297: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(3,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,07 (1H, кв., J=9,5 Гц, 1H COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,91 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,78-6,17 (2H, м, 2H COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,62 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,51 (1H, м, PhOpirH-4), 4,04 (1H, м, pirH-4), 3,88 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,61 (3H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,37 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,95 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,33 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,08-1,76 (8H, м, pirH-3, H-5, PhOpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -75,8, -134,9, -146,9; m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 571,2402, C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 571,2327).

Сполука 298: 5-(4-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1H, м, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,96 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,93-7,85 (2H, м, руН-4, COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-5 або H-6), 6,99 (1H, тд, J=7,5, 2,0 Гц, COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-5 або H-6), 6,91-6,85 (3H, м, COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,72 (1H, шир.т, J=9,0 Гц, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 4,65 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,04 (1H, м, pirH-4), 3,70 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,61 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,41 (1H, м, VzpirH-4), 3,21 (1H, м, VzpirH-2, H-6), 3,07 (1H, м, VzpirH-2, H-6), 2,95 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,33 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,04 (3H, м, 2H pirH-3, H-5, 1H VzpirH-3, H-5), 1,88 (1H, м, 1H VzpirH-3, H-5), 1,74 (4H, м, 2H pirH-3, H-5, 2H VzpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -75,8, -101,2, -106,5; m/z: 583 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 583,2365, C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 583,2327).

Сполука 299: N-((цис)-4-(3,5-дифторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 8,00 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 6,98 (2H, дд, J=9,0, 8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2H, дд, J=9,5, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,45-6,35 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,52 (1H, м, 1H cyHexH-1 або cyHexH-4 або PhOpirH-4), 4,46 (1H, м, 1H cyHexH-1 або cyHexH-4 або PhOpirH-4), 4,09 (1H, м, 1H CyHexH-1 або cyHexH-4 або PhOpirH-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,64 (1H, м, PhOpirH-2, H-6), 3,36 (1H, м, PhOpirH-2, H-6), 2,08-1,75 (12H, м, cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 і PhOpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -109,4, -122,5; m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 300: N-((цис)-4-(3,5-дифторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 8,00 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,45-6,35 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,65 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,46 (1H, м, cyHexH-1 або H-4), 4,09 (1H, м, cyHexH-1 або H-4), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,53 (1H, м, VzpirH-4), 3,16 (2H, м, 2H VzpirH-2, H-6), 2,08-2,03 (3H, м, 3H cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 і VzpirH-3, H-5), 1,89-1,71 (9H, м, 9H cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 і VzpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -109,4; m/z: 578 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 301: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (1H, д, J=3,0 Гц, руН-6), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,78 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,64 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,55 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,50 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,23 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц, руН-4), 6,98 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 4,62 (1H, гептет, J=3,0 Гц, PhOpirH-4), 4,04 (1H, м, pirH-4), 3,78 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,59 (2H, ддд, J=12,5, 8,5, 4,0 Гц, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,34 (2H, ддд, J=12,5, 7,0, 3,5 Гц, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,00 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,43 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,14-1,92 (6H, м, PhOpirH-3, H-5, 2H pirH-3, H-5), 1,77 (2H, м, 2H pirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -61,6; m/z: 564 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 564,2539, C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 564,2581).

Сполука 302: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-6), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3), 7,95 (2H, д, J=9,0

- Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,79 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,66 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,52 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,22 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, руН-4), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,07 (1H, м, рірН-4), 3,94-3,81 (7H, м, 2H BzрірН-2, Н-6, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,45 (1H, м, BzрірН-4), 3,13 (2H, м, 2H BzрірН-2, Н-6 або 2H рірН-2, Н-6), 3,05 (2H, м, 2H BzрірН-2, Н-6 або 2H рірН-2, Н-6), 2,52 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,10 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,97 (4H, м, BzрірН-3, Н-5), 1,91 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); m/z: 538 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 538,2831, C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 538,2813).
- 5 Сполука 303: 5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)піколінамід.
- 10 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, м, руН-6), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,60 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCN), 7,00-6,94 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,70 (1H, м, PhOрірН-4), 4,42 (1H, м, сHexН-1), 4,09 (1H, м, сHexН-4), 3,88 (2H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,41 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 2,06-2,00 (4H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6, 2H сHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6), 1,87-1,75 (8H, 2H PhOрірН-3, Н-5, 6H сHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,5; m/z: 553 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 543,2429, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 543,2402).
- 15 Сполука 304: 5-(4-(4-фторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)піколінамід.
- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,01 (1H, м, NH), 7,99 (2H, м, 2H COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,16 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,87 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,66 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 4,42 (1H, м, сHexН-1), 4,09 (1H, м, сHexН-4), 3,76 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 3,54 (1H, м, BzрірН-4), 2,04 (2H, м, 2H сHexН-2, Н-6), 1,88-1,75 (10H, м, BzрірН-3, Н-5, 6H сHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -104,4, -123,6; m/z: 548 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 548,2418, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 548,2356).
- 25 Сполука 305: N-(2-(4-фторфенокси)етил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.
- 30 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (1H, м, руН-6), 8,40 (1H, т, J=6,0 Гц, NH), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,90 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, руН-4), 7,00-6,91 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,87 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,66 (1H, м, 1H BzрірН-2, Н-6), 4,12 (2H, т, J=5,0 Гц, CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,88 (2H, кв., J=5,5 Гц, NHCH<sub>2</sub>), 3,74 (1H, м, BzрірН-2, Н-6), 3,53 (1H, пентет, J=7,0 Гц, BzрірН-4), 3,15 (2H, м, 2H BzрірН-2, Н-6), 2,01 (1H, м, 1H BzрірН-3, Н-5), 1,89-1,82 (3H, м, 3H BzрірН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,6; m/z: 506 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Сполука 306: 5-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(2-(4-фторфенокси)етил)піколінамід.
- 40 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (1H, м, руН-6), 3,39 (1H, т, J=6,0 Гц, NH), 8,26 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3), 7,90 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,60 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,00-6,95 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,87 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,70 (1H, м, PhOрірН-4), 4,13 (2H, т, J=5,0 Гц, CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,89 (4H, м, 2H PhOрірН-2, Н-6, NHCH<sub>2</sub>), 3,65 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 3,40 (1H, м, 1H PhOрірН-2, Н-6), 1,94 (4H, м, PhOрірН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,4; m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 Сполука 307: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензилокси)азетидин-1-карбоніл)піколінамід.
- 50 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (1H, м, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,06 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,60 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,30 (2H, дд, J=8,5, 5,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,05 (2H, т, 8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,46 (2H, м, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,44 (1H, м, 1H AzН-2, Н-4), 4,38 (1H, d AB system, J=6,0 Гц, 1H AzН-2, Н-4), 4,21 (1H, м, 1H AzН-2, Н-4), 4,13 (1H, м, 1H AzН-2, Н-6), 4,01 (1H, м, рірН-4), 3,56 (2H, с, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,48 (1H, д, J=5,5 Гц, AzН-3), 2,81 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,23 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -113,6; m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 Сполука 308: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-5-(3-(4-фторбензилокси)азетидин-1-карбоніл)піколінамід.
- 60 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (1H, дд, J=2,0, 1,0 Гц, руН-6), 8,16 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, руН-3), 7,99 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,24 (2H, дд, J=8,5, 5,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,98 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,81 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>Н-2, Н-6), 6,62 (1H, тт, J=9,0, 2,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>Н-4), 4,40 (2H, м, 2H AzН-2, Н-4 або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,37 (1H, м, 1H AzН-2, Н-4 або 1H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,31 (1H, d AB system, J=6,0 Гц, 1H AzН-2, Н-4 або 1H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,15 (1H, м, 1H AzН-2, Н-4), 4,05 (1H, м, 1H AzН-2, Н-4), 3,94 (1H, м, рірН-4), 3,44 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 2,98 (1H, м, AzН-3), 2,78 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,16 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рірН-2, Н-6), 1,95 (2H, м, рірН-3, Н-5), 1,59 (2H, м,

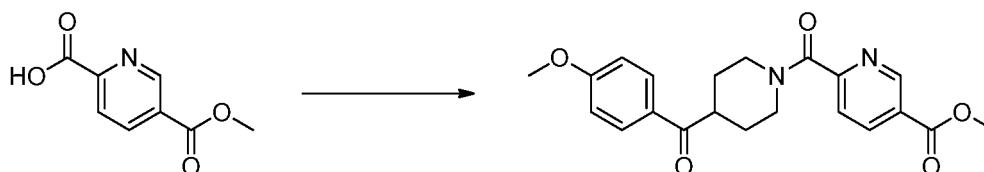


2H рiрН-3, Н-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110,5, -113,6;  $m/z$ : 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 309: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

Сполука 309 синтезували наступним чином:

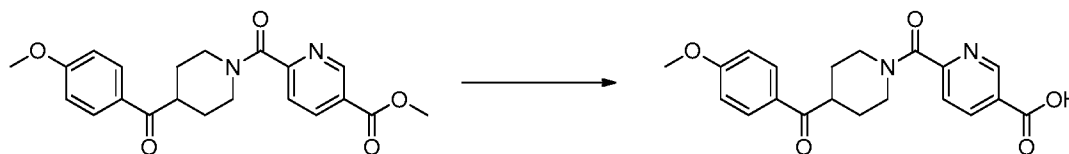
5 Сполучення бензоїлпіперидину



До суміші гідрохлориду 4-(4-метоксибензоїл)піперидину (2,00 г, 7,82 ммоль, 1,0 екв.) і 5-(метоксикарбоніл)піридин-2-карбонової кислоти (1,42 г, 7,82 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (55 мл) додавали триетиламін (2,72 мл, 19,55 ммоль, 2,5 екв.), а потім HATU (2,97 г, 7,82 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого розподіляли між EtOAc (250 мл) і водою/ $\text{NaHCO}_3$  (1/1, 200 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (150 мл), водою (150 мл) і сольовим розчином (150 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом колонкової хроматографії (силікагель, 4-5 % MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували продукт сполучення (2,39 г, 80 %)

у вигляді білої піни;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,08 (1H, м, рuН-6), 8,29 (1H, дд,  $J=8,5$ , 2,0 Гц, рuН-4), 7,84 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,60 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, рuН-3), 6,84 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,60 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,87 (3H, с,  $1\times\text{OCH}_3$ ), 3,82 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,77 (3H, с,  $1\times\text{OCH}_3$ ), 3,46 (1H, м, BzрiрН-4), 3,19 (1H, ддд,  $J=14,0$ , 10,0, 4,0 Гц, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,02 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 1,95-1,90 (1H, м, 1H BzрiрН-3, Н-5), 1,83-1,79 (3H, м, 3H BzрiрН-3, Н-5);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,9, 166,6, 165,0, 163,5, 157,7, 149,6, 138,1, 130,5, 128,5, 126,3, 123,1, 113,9, 55,4, 52,5, 46,6, 42,6, 41,8, 28,8, 28,4;  $m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (виявлено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 383,1515,  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  розрахункове  $[\text{M}+\text{H}]^+$  383,1602).

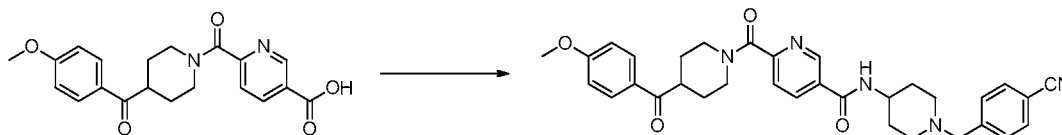
Гідроліз складного метилового ефіру



До розчину складного піридинметилового ефіру (2,39 г, 6,26 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані/метанолі (2/1, 50 мл) додавали водний розчин моногідрату гідроксиду літію (0,79 г, 18,77 ммоль, 3,0 екв. у 10 мл води). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, після чого нейтралізували додаванням HCl (приблизно 2,4 мл 6М розчину). Реакційну суміш концентрували досуха з одержанням неочищеної карбонової кислоти (3,08 г) у вигляді білої твердої речовини, що використовували без очищення;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,97 (1H, м, рuН-6), 8,25 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц, рuН-4), 7,98 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,51 (1H, дд,  $J=8,0$ , 1,0 Гц, рuН-3), 7,04 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,50 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,83 (3H, с,  $1\times\text{OCH}_3$ ), 3,76-3,62 (2H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6, BzрiрН-4), 3,20 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 3,00 (1H, м, 1H BzрiрН-2, Н-6), 1,86 (1H, м, 1H BzрiрН-3, Н-5), 1,68 (1H, м, 1H BzрiрН-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H BzрiрН-3, Н-5);  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполучення бензиламінопіперидину



До суспензії неочищеної піридинкарбонової кислоти (3,08 г, 6,26 ммоль, 1,0 екв.) і дигідрохлориду 1-(4-ціанбензил)-4-амінопіперидину (1,80 г, 6,26 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (50 мл) додавали триетиламін (3,05 мл, 21,91 ммоль, 3,5 екв.). Додавали HATU (2,38 г, 6,26 ммоль, 1,0 екв.) з утворенням жовтого розчину, який перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200 мл) і водою/ $\text{NaHCO}_3$  (1/1, 200 мл). Органічні фази промивали сольовим розчином (150 мл), водою (150 мл) і сольовим розчином (150 мл) після чого сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (2 $\rightarrow$ 5 % MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували сполуку 309 (2,93 г, 83 %)

у два етапи) у вигляді білої твердої речовини;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,06 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,88 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,56 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3), 7,54 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,38 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,89 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,24 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,63 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,98 (1H, м, pipH-4), 3,87 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,50 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,47 (1H, м, BzpipH-4), 3,19 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,04 (1H, ддд, J=11,5, 10,0, 3,0 Гц, 1H BzpipH-2, H-6), 2,77 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 1,97 (3H, м, 2H pipH-3, H-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,85-1,72 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5), 1,56 (2H, м, 2H pipH-2, H-6); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 200,0, 167,0, 164,6, 163,7, 155,9, 147,4, 144,6, 135,9, 132,1, 130,9, 130,6, 129,3, 128,5, 122,8, 119,0, 114,0, 110,8, 62,4, 55,5, 52,5, 47,4, 46,7, 42,6, 42,0, 32,0, 28,8, 28,5; m/z: 566 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 566,2749, C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 566,2762).

Сполука 310: N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,11 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,58 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,87 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,67 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 6,52 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,70 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, м, pipH-4), 3,92 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,48 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 3,25 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,19 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,02 (3H, м, 2H pipH-3, H-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,92-1,76 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5), 1,63 (3H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -110,5; m/z: 578 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 311: N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,00-6,94 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,87 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,66 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,42 (1H, м, cHexH-1), 4,09 (1H, м, cHexH-4), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,16 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,07-2,02 (3H, м, 3H CHexH-2, H-4, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,90-1,75 (9H, м, 9H CHexH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,6; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 312: N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-5-(4-(4-фторфенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,01-6,94 (4H, м, 2×2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,89-6,84 (4H, м, 2×2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,52 (1H, м, cHexH-1 або PhOripH-4), 4,42 (1H, м, cHexH-1 або PhOripH-4), 4,09 (1H, м, cHexH-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,36 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 2,06-1,75 (12H, м, PhOripH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -122,5, -123,5; m/z: 536 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 536,2416, C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 536,2356).

Сполука 313: 5-(3-(4-ціанфенокси)азетидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (1H, м, руН-6), 8,19 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,03 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,86 (1H, м, NH), 7,55 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,82 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,75 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,62 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 5,02 (1H, м, AzH-3), 4,61 (2H, дд, J=10,5, 6,0 Гц, 2H AzH-2, H-4), 4,27 (2H, м, 2H AzH-2, H-4), 3,94 (1H, м, pipH-4), 3,42 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,15 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 1,95 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,58 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ; m/z: 533 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 532,2160, C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 532,2155).

Сполука 314: 5-(3-(4-ціанфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-6), 8,30 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 8,00 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,92 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,88 (2H, д, J=6,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,68 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 5,07 (2H, шир.с, 2H триазолопіразин), 4,27 (2H, шир.с, 2H триазолопіразин), 4,14 (2H, м, 2H триазолопіразин), 4,02 (1H, м, pipH-4), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 2,84 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,23 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,03 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,68 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -110,5; m/z: 583 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 315: N-((1s, 4s)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д,

J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,61 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,57 (2H, д, J=2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,43 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,70 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 4,62 (1H, м, cHexH-1), 4,12 (1H, м, cHexH-4), 3,93 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (1H, м, BzрipH-4), 3,25 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,10 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 2,11 (2H, м, 2H CHexH-2, H-6), 2,04-1,73 (10H, м, 2H CHexH-2, H-6, cHexH-3, H-5, BzрipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -61,6, -114,9; m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 567,2632, C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 567,2602).

Сполука 316: N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,15 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,65 (1H, дд, J=8,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,00-6,94 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2H, дд, J=9,0, 4,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,29 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,70 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 4,44 (1H, м, cHexH-1), 4,11 (1H, м, cHexH-4), 3,95 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, BzрipH-4), 3,26 (1H, ддд, J=10,5, 10,0, 3,5 Гц, 1H BzрipH-2, H-6), 3,10 (ддд, J=11,5, 10,0, 3,0 Гц, 1H BzрipH-2, H-6), 2,09-1,73 (12H, м, BzрipH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,4; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 560,2511, C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 560,2555).

Сполука 317: N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,30-7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,02-6,94 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,32 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 4,69 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 4,03 (1H, м, рipH-4), 3,93 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, BzрipH-4), 3,47 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,25 (1H, д, J=11,0, 10,0, 4,0 Гц, 1H BzрipH-2, H-6), 3,10 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H рipH-2, H-6), 2,16 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рipH-2, H-6), 2,02 (3H, м, 2H рipH-3, H-5, 1H BzрipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, м, 3H BzрipH-3, H-5), 1,68-1,54 (2H, м, 2H рipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -115,9; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 559,2708, C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 538,2715).

Сполука 318: 6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,22 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,30 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 4,00 (1H, м, рipH-4), 3,93 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,87 (3H, с, 1×OCH<sub>3</sub>), 3,80 (3H, с, 1×OCH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, BzрipH-4), 3,45 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,25 (1H, м, 1H BzрipH-2, H-6), 3,10 (1H, ддд, J=12,0, 10,0, 3,0 Гц, 1H BzрipH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H рipH-2, H-6), 2,14 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рipH-2, H-6), 2,02 (3H, м, 2H рipH-3, H-5, 1H BzрipH-3, H-5), 1,92-1,81 (3H, м, 3H BzрipH-3, H-5), 1,59 (2H, м, 2H рipH-3, H-5); m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 571,2895, C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 571,2915).

Сполука 319: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,23 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,43 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,69 (1H, м, PhOpipH-4), 4,01 (1H, м, рipH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOpipH-2, H-6), 3,79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (1H, м, 1H PhOpipH-2, H-6), 3,51 (1H, м, 1H PhOpipH-2, H-6), 3,48 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,88 (2H, м, 2H рipH-2, H-6), 2,16 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H рipH-2, H-6), 2,03-1,93 (5H, м, 2H рipH-3, H-5, 3H PhOpipH-3, H-5), 1,86 (1H, м, 1H PhOpipH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H рipH-3, H-5); m/z: 554 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 320: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,10 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,96 (1H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,90 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,16 (1H, м, NH), 4,63 (1H, м, PhOpipH-4), 3,99 (1H, м, рipH-4), 3,84 (2H, м, 2H PhOpipH-2, H-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOpipH-2, H-6), 3,51 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,48 (1H, м, 1H PhOpipH-2, H-6), 2,88 (2H, м, 2H рipH-2, H-6), 2,19 (2H, м, 2H рipH-2, H-6), 2,02-1,92 (6H, м, 2H рipH-3, H-5, PhOpipH-3, H-5), 1,60 (2H, м, 2H рipH-3, H-5); m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 321: N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,15 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,58 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,56 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,57 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, пентет, J=3,0 Гц, PhOripH-4), 4,61 (1H, м, сHexH-1), 4,10 (1H, м, сHexH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-6), 3,70 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,49 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 2,11-2,04 (3H, м, 3H PhOripH-3, H-5, сHexH-2, H-3, H-5, H-6), 1,98-1,73 (9H, м, 9H PhOripH-3, H-5, сHexH-2, H-3, H-5, H-6); m/z: 550 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 322: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,90 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,80 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-2, H-6), 6,62 (1H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-4), 6,21 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,64 (1H, гептет, J=3,0 Гц, PhOripH-4), 3,96 (1H, м, ripH-4), 3,85 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-6), 3,66 (1H, ддд, J=13,0, 9,0, 3,5 Гц, 1H PhOripH-2, H-6), 3,47 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,42 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 2,78 (2H, м, 2H ripH-2, H-6), 2,13 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H ripH-2, H-6), 2,00-1,95 (5H, м, 2H ripH-3, H-5, 3H PhOripH-3, H-5), 1,81 (1H, м, 1H PhOripH-3, H-5), 1,56 (2H, м, 2H ripH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -110,5; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 323: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,13 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,63 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,58 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,94 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,70 (1H, пентет, J=3,0 Гц, PhOripH-4), 4,01 (1H, м, ripH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-6), 3,70 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,83 (2H, м, 2H ripH-2, H-6), 2,20 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H ripH-2, H-6), 2,02 (5H, м, 2H ripH-3, H-5, 3H PhOripH-3, H-5), 1,87 (1H, м, 1H PhOripH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H ripH-3, H-5); m/z: 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 324: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-((цис)-4-(4-фторфенокси)циклогексил)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,16 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,67 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,97 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,85 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,28 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 4,70 (1H, м, PhOripH-4), 4,44 (1H, шир.с, сHexH-1), 4,11 (1H, м, сHexH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOripH-2, H-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,54 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 2,09-1,98 (5H, м, 5H сHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOripH-3, H-5), 1,90-1,73 (7H, м, 7H сHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOripH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -123,3; m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 543,2511, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 543,2402).

Сполука 325: N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,57 (1H, с, NH), 8,94 (1H, м, руН-6), 8,47 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,32 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,42 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,11-7,06 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97-6,93 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, N, O-руН-3), 4,68 (1H, м, 1H VzripH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (1H, м, 1H VzripH-2, H-6), 3,54 (1H, м, VzripH-4), 3,28-3,11 (2H, м, 2H VzripH-2, H-6), 2,02 (1H, м, 1H VzripH-3, H-5), 1,92-1,82 (3H, м, 3H VzripH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,6; m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 555,2267, C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 555,2039).

Сполука 326: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,42 (1H, с, NH), 8,94 (1H, м, руН-6), 8,42 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,33 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,60 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,44 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,08 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97-6,94 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, N, O-руН-3), 4,71 (1H, м, PhOripH-4), 3,99 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,86 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 3,44 (1H, м, 1H PhOripH-2, H-6), 2,07-1,94 (3H, м, 3H PhOripH-3, H-5), 1,88 (1H, м, 1H PhOripH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,3; m/z: 538 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 538,1985, C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 538,1885).

Сполука 327: 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3), 7,30-7,21 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,00 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,34 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,02 (1H, м, ripH-4), 3,80 (5H, м, 2H piz, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (2H, м, 2H piz), 3,50 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F або CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,89 (2H, м, 2H ripH-2, H-6), 2,54 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,41 (2H, м, т,

J=5,0 Гц, 2H piz), 2,19 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,02 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,63 (2H, м, 2H pipH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,5; m/z: 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 328: 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

5  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (1H, м, руН-6), 8,15 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,36-7,25 (4H, м,  $2\times 2\text{H C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,06-6,97 (4H, м,  $2\times 2\text{H C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,60 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 4,06 (1H, м, pipH-4), 3,80 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 3,63 (2H, с,  $1\times \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,51 (4H, м, 2H piz,  $1\times \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 2,99 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,54 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,41 (2H, т, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,33 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,06 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,75 (2H, м, 2H pipH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114,5, -115,4; m/z: 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 329: 5-(4-(3,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

15  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (1H, м, руН-6), 8,16 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,84 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 7,79 (2H, м, руН-4,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,93 (1H, м,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 6,85 (1H, м,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 6,79 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,57 (1H, м, BzpipH-4), 3,93 (1H, м, pipH-4), 3,73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,65 (1H, м,  $1\text{H BzpipH-2, H-6}$ ), 3,42 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 3,34 (1H, м, BzpipH-4), 3,06 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,79 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,13 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 1,97-1,80 (4H, м, 2H pipH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5), 1,75-1,52 (4H, м, 2H pipH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -101,2, -106,6; m/z: 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Сполука 330: 5-(4-(3,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

25  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (1H, м,  $1\times \text{ArH}$ ), 8,51 (1H, д, J=2,5 Гц,  $1\times \text{ArH}$ ), 8,45 (2H, дд, J=5,0, 3,5 Гц,  $2\times \text{ArH}$ ), 8,42 (1H, с,  $1\times \text{ArH}$ ), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц,  $1\times \text{ArH}$ ), 7,99 (1H, м,  $1\times \text{ArH}$ ), 7,22-7,18 (4H, м,  $4\times \text{ArH}$ ), 7,15-6,56 (3H, м,  $3\times \text{ArH}$ ), 4,75 (1H, м,  $1\text{H BzpipH-2, H-6}$ ), 3,84 (1H, м,  $1\text{H BzpipH-2, H-6}$ ), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,33-3,22 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,07-2,02 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5), 1,86 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -101,1, -106,5, -118,6; m/z: 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 331: 5-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

30  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92-7,84 (3H, м, NH, руН-4,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 7,24 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,00 (1H, м,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 6,88 (1H, м,  $1\text{H C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 6,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,64 (1H, м,  $1\text{H BzpipH-2, H-6}$ ), 4,00 (1H, м, pipH-4), 3,80 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,74 (1H, м, BzpipH-2, H-6), 3,48 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 3,41 (1H, м, BzpipH-4), 3,13 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,86 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,19 (2H, дд, J=11,0, 8,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 1,99 (4H, м, 2H pipH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5), 1,76-1,63 (4H, м, 2H pipH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -101,3, -116,5; m/z: 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Сполука 332: N-((цис)-4-(4-ціанфенокси)циклогексил)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід.

40  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,67 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,58 (2H, д, J=9,0 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,28 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,00 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,95 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 6,19 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,62 (1H, м, cHexH-1), 4,12 (1H, м, cHexH-4), 3,82 (2H, м, 2H piz), 3,51 (4H, м, 2H piz,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 2,55 (2H, м, 2H piz), 2,42 (2H, м, 2H piz), 2,10 (2H, м, 2H cHexH-2, H-6), 1,94 (2H, м, 2H cHexH-2, H-6 або 2H cHexH-3, H-5), 1,84-1,71 (4H, 2H cHexH-3, H-5, 2H cHexH-2, H-6 або cHexH-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,5; m/z: 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 Сполука 333: трет-бутил-4-(6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід)піперидин-1-карбоксилат.

50  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,11 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,51 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,21 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 6,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 4,68 (1H, м, PhOipH-4), 4,09 (3H, м, 3H PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 3,94-3,80 (2H, м, 2H PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 3,07-3,62 (1H, м,  $1\text{H PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6}$ ), 3,44 (1H, м,  $1\text{H PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6}$ ), 2,85 (2H, т, J=12,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,10-1,80 (8H, м, PhOipH-3, H-5, pipH-3, H-5), 1,45 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); m/z: 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 478  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ .

55 Сполука 334: 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

60  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,56 (1H, с, NH), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц, N, O-руН-6), 8,38 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-6), 8,27 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, руН-4), 8,00 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, N, O-руН-4), 7,31 (1H, д, J=8,0 Гц, N, O-руН-3), 7,20 (2H, м, 2H  $1\times \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,03 (4H, м, 4H  $1\times \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,94 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H  $1\times \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,88 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3), 3,76 (2H, м, 2H piz), 3,44 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,36 (2H, м, 2H piz), 2,47 (2H, м, 2H piz), 2,33 (2H, м, 2H piz);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,3, -118,5; m/z: 530

[M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 335: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(піперидин-4-іл)нікотинамід.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, NH), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,68 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 4,69 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,07 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,69 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,47 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,12 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,74 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,10-1,81 (6H, м, PhOрiрН-3, Н-5, 2H рiрН-3, Н-5), 1,48 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 434 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 336: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,19 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,67 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,20 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,72 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 6,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,69 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,08 (1H, м, рiрН-4), 3,93-3,86 (2H, м, 2H, PhOрiрН-2, Н-6), 3,71 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,65 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 3,50 (1H, м, PhOрiрН-2, Н-6), 3,28 (4H, м, піролідинН-2, Н-5), 3,09 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,35 (6H, м, 2H рiрН-2, Н-6, піролідинН-3, Н-4), 2,08-1,86 (8H, м, рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5); m/z: 594 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 337: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-морфолінобензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, м, руН-6), 8,15 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,69 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,96 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,88 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,29 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 4,70 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,04 (1H, м, рiрН-4), 3,91 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,87, 3,85 (4H, д АВ system, J=5,0 Гц, 2×морфолінН-2, Н-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,55 (3H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,17, 3,15 (4H, д АВ system, J=4,5 Гц, 2×морфолінН-3, Н-5), 2,96 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,24 (2H, дд, J=12,0, 10,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,02 (4H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 2H PhOрiрН-3, Н-5), 1,81-1,69 (4H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5); m/z: 610 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 338: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,16 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,69 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,38 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 7,18 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,22 (1H, м, NH), 4,70 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,06 (1H, м, рiрН-4), 3,94-3,88 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,71 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,50 (1H, м, PhOрiрН-2, Н-6), 2,93 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,25 (2H, дд, J=11,5, 10,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,05 (4H, м, рiрН-3, Н-5, 2H PhOрiрН-3, Н-5), 1,84-1,67 (4H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 2H PhOрiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,9; m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 339: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(трифторметил)феніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (1H, м, руН-6), 8,27 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, м, NH), 7,92 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,51 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 6,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 4,00 (3H, м, рiрН-4, 2H piz), 3,57 (4H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H piz), 3,31 (4H, м, 4H piz), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,24 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,02 (H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -61,6; m/z: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 340: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-ціанфеніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (1H, м, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,90 (2H, м, NH, руН-4), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,52 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,87 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4,03-3,90 (3H, м, рiрН-4, 2H piz), 3,60 (2H, м, 2H piz), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,36 (4H, м, 4H piz), 2,80 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,01 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 534 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 341: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-карбоніл)піколінамід.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (1H, м, руН-6), 8,26 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,91 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,99 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,89 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,99 (3H, м, рiрН-4, 2H piz), 3,57 (3H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2H piz), 3,18 (2H, м, 2H piz), 3,07 (2H, м, 2H piz), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,24 (2H, мдд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,03 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -122,6; m/z: 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 342: 5-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-

3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (1H, с, NH), 8,67 (1H, м, 1×руН-6), 8,41 (1H, д, J=2,0 Гц, 1×руН-6), 8,36-8,33 (2H, м, 2×руН), 7,95 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1×руН-4), 7,89 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,13-7,08 (4H, м, 4H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,00 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,97 (1H, д, J=9,0 Гц, 1×руН-3), 6,90 (1H, ддд, J=11,5, 9,0, 2,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,64 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,43 (1H, м, BzpipH-4), 3,19 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,12 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,08 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,90 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,78 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,1, -116,5, -118,6; m/z: 562 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 561,1844, C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 561,1744).

Сполука 343: 6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,79 (1H, с, NH), 8,92 (1H, м, руН-6), 8,47 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,34 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,08 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,36 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,11-7,01 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,99-6,92 (2H, м, N, O-руН-3, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,90-6,76 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,47 (1H, м, PhOpirH-4), 3,92 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,66 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 1,98 (2H, м, 2H PhOpirH-3, H-5), 1,93-1,80 (2H, м, 2H PhOpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -117,4, -118,5, -127,3; m/z: 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 344: 6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,21 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,57 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,25 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,97 (1H, тд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,89-6,75 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 2H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,45 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, 1H pipH-4), 3,92-3,85 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,44-3,37 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,97 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,27 (2H, дд, J=11,5, 10,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,04-1,90 (5H, м, 2H pipH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,83 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,72 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -117,7, -127,3; m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 345: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,13 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,65 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,98 (1H, дт, J=5,0, 9,0 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-5 або H-6), 6,86 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3), 6,79 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-5 або H-6), 6,24 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,47 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, pipH-4), 3,95-3,87 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,75 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,84 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,21 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,06-1,92 (5H, м, 2H pipH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,86 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -117,6, -127,3; m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 346: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, м, руН-6), 8,10 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (1H, дт, J=6,5, 8,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,58 (1H, м, руН-3), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,99 (1H, ддд, J=9,5, 9,0, 2,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,89 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,50 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,02 (1H, м, pipH-4), 3,89 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,56 (3H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,40 (1H, м, BzpipH-4), 3,21 (1H, м, BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, ддд, J=11,5, 10,5, 3,0 Гц, 1H BzpipH-2, H-6), 2,83 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,21 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,08-2,01 (3H, м, 2H pipH-3, H-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,89-1,72 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5), 1,63 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,5, -106,5; m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 347: 6-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,11 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,86 (1H, дт, J=6,5, 8,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,23 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,98 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,92-6,84 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 6,39 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,65 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,89 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,51 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,39 (1H, м, BzpipH-4), 3,21 (1H, ддд, J=10,5, 9,0, 3,0 Гц, 1H BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,21 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,03 (4H, м, 2H pipH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5), 1,89-1,76 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,6, -106,5; m/z: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 348: 6-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

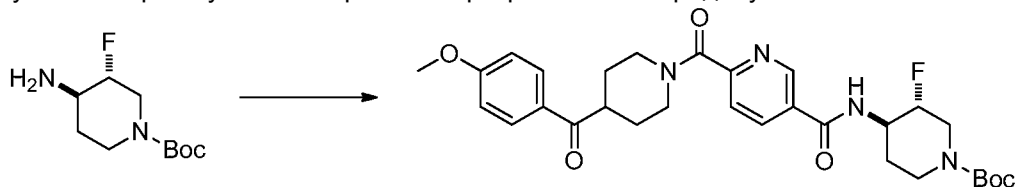
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,81 (1H, с, NH), 8,91 (1H, м, руН-6), 8,48 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,34

(1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (1H, дт, J=8,5, 6,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,35 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,10-6,85 (3H, м, N, O-руН-3, 2H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 4,65 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,78-3,73 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,40 (1H, м, BzpipH-4), 3,23-3,07 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,08 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,90-1,74 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,3, -106,5, -118,6; m/z: 561 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Синтез сполук 349 і 350

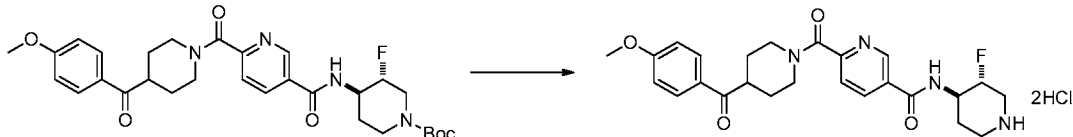
Сполучення 1-трет-бутилоксикарбоніл-3-фтор-4-амінопіперидину



До суміші неочищеної піридинкарбонової кислоти (2,15 м приблизно 66 % чистоти, 3,86 ммоль, 1,0 екв.) і 1-трет-бутил-3-фтор-4-амінопіперидину (0,84 г, 3,86 ммоль, 1,0 екв.) додавали диметилформамід (40 мл), а потім триетиламін (1,31 мл, 9,64 ммоль, 2,5 екв.). Після додавання НАТУ (1,47 г, 3,86 ммоль, 1,0 екв.) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого розподіляли між EtOAc (300 мл) і водою/NaHCO<sub>3</sub> (1/1, 300 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (250 мл), водою (300 мл) і сольовим розчином (250 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (0→10 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували продукт сполучення (1,41 г, 64 %) у вигляді біло-жовтого масла;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,11 (1H, дт, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,56 (1H, д, J=6,0 Гц, NH), 7,50 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-3), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,65 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,47 (0,5H, м, 0,5H pipH-3), 4,31 (2,5H, м, 0,5H pipH-3, pipH-4, 1H pipH-2), 4,00 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,84 (1H, м, 1H pipH-6), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,23 (1H, м, 1H pipH-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 2,08-1,92 (2H, м, 2H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, м, 4H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,47 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -189,3 (д, J=47,5 Гц); m/z: 569 [M+H]<sup>+</sup>.

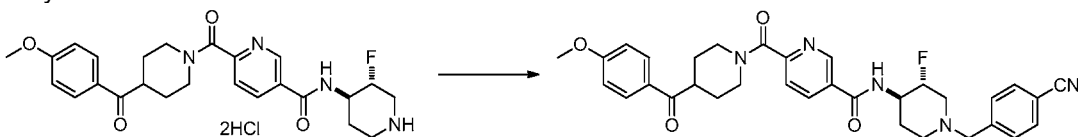
Зняття захисної трет-бутилоксикарбонільної групи



До розчину трет-бутилоксикарбонілпіперидину (1,41 г, 2,48 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (25 мл) додавали хлороводень (2,5 мл 4,0М розчини в діоксані, 9,93 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. У процесі реакції утворювався осад. Додавали Et<sub>2</sub>O (100 мл), який після обробки ультразвуком приводило до випадання осаду, який виділяли шляхом фільтрування. Отриману тверду речовину сушили в умовах вакууму з одержанням дигідрохлориду фторпіперидину у вигляді біло-жовтогарячої твердої речовини (1,32 г, кількісний вихід), яку використовували без додаткового очищення;

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,96 (2H, м, CONH, руН-6), 8,30 (1H, дт, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,62 (1H, дд, J=8,0 Гц, руН-3), 6,99 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,93, 4,75 (1H, 2м, pipH-3), 4,46 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,32 (1H, м, pipH-4), 3,78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (1H, м, BzpipH-4), 3,57-3,50 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 3,28-3,10 (3H, м, 1H pipH-2, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, H-6), 3,08-2,94 (2H, м, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, м, 1H pipH-5), 1,82 (2H, м, 1H pipH-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,55-1,47 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (D<sub>6</sub>-DMSO) δ -188,6 (д, J=50,0 Гц); m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 349



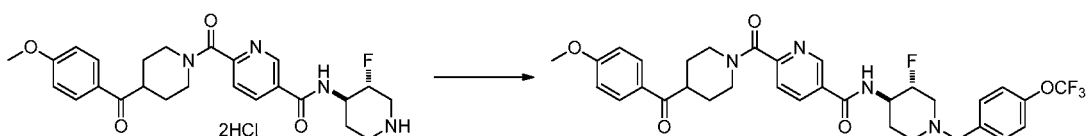
До суспензії дигідрохлориду фторпіперидину (0,250 г, 0,462 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (5,0 мл) додавали діізопропілетиламін (0,28 мл, 1,617 ммоль, 3,5 екв.) з одержанням прозорого розчину. Додавали 4-ціанбензилбромід (0,100 г, 0,508 ммоль, 1,1 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин, після чого її вливали в NaHCO<sub>3</sub> (40



мл). Органічні фази екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×40 мл), об'єднували, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (3→5 %  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували ціанбензилпіперидин (0,162 г, 60 %) у вигляді білої піни; IR (тонкий шар) 3313, 2953, 1662, 1622, 1599, 1544, 1448, 1259, 1170, 1027, 971, 912, 848, 731  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=2,0$  Гц,  $\text{pyH-6}$ ), 8,07 (1H, дд,  $J=8,5, 2,0$  Гц,  $\text{pyH-4}$ ), 7,94 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,60 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,48 (1H, д,  $J=8,0$  Гц,  $\text{pyH-3}$ ), 7,43 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,33 (1H, м, NH), 6,96 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,70 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 4,70, 4,53 (1H, м,  $\text{pirH-3}$ ), 4,15 (1H, м,  $\text{pirH-4}$ ), 3,88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 3,63 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,54 (1H, м,  $\text{BzpirH-4}$ ), 3,28-3,09 (3H, м, 2H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ , 1H  $\text{pirH-6}$ ), 2,80 (1H, м, 1H  $\text{pirH-2}$ ), 2,30-2,17 (3H, м, 1H  $\text{pirH-6}$ , 1H  $\text{pirH-5}$ , 1H  $\text{pirH-2}$ ), 2,03 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,93-1,82 (3H, м, 3H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,67 (1H, м, 1H  $\text{pirH-5}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199,9, 167,2, 165,3, 163,7, 155,8, 147,5, 143,8, 136,1, 132,2, 130,8, 130,6, 129,2, 128,5, 122,6, 118,8, 114,0, 111,1, 89,5 (90,7, 88,4, д,  $J=178,5$  Гц), 61,7, 56,5 (56,7, 56,3,  $J=25,0$  Гц), 55,5, 52,3 (52,4, 52,1,  $J=17,5$  Гц), 51,7, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (29,9, 29,8  $J=6,5$  Гц), 28,6 (28,8, 28,4,  $J=28,0$  Гц);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -188,5 (д,  $J=55$  Гц);  $m/z$ : 584  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (виявлено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 584,2711,  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_4$  розрахункове  $[\text{M}+\text{H}]^+$  584,2668).

Сполука 350



До суспензії дигідрохлориду фторпіперидину (0,100 г, 0,185 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (2,0 мл) додавали діізопропілетиламін (0,112 мл, 0,647 ммоль, 3,5 екв.) з одержанням прозорого розчину. Додавали трифторметоксибензилбромід (0,035 мл, 0,218 ммоль, 1,2 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого її вливали в  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органічні фази екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×45 мл), об'єднували, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (0→10 %  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували трифторметоксипіперидин (0,076 г, 64 %) у вигляді білої піни; IR (тонкий шар) 3314, 3074, 2953, 1665, 1623, 1600, 1509, 1449, 1260, 1221, 1169, 1028, 971, 732  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=2,0$  Гц,  $\text{pyH-6}$ ), 8,07 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц,  $\text{pyH-4}$ ), 7,94 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,48 (1H, д,  $J=8,5$  Н,  $\text{pyH-3}$ ), 7,33 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ), 7,15 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ), 6,95 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,69 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 4,69, 4,52 (1H, м,  $\text{pirH-3}$ ), 4,15 (1H, м,  $\text{pirH-4}$ ), 3,87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 3,58-3,50 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ,  $\text{BzpirH-4}$ ), 3,28-3,08 (3H, м, 2H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ , 1H  $\text{pirH-2}$  або  $\text{H-6}$ ), 2,82 (1H, м, 1H  $\text{pirH-2}$  або  $\text{H-6}$ ), 2,26-2,14 (3H, м, 1H  $\text{pirH-5}$ , 2H  $\text{pirH-2, H-6}$ ), 2,01 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,94-1,80 (3H, м, 3H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,66 (1H, м, 1H  $\text{pirH-5}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,0, 167,2, 165,3, 163,7, 155,8, 148,4, 147,4, 136,7, 136,1, 130,8, 130,0, 128,5, 122,7, 120,9, 114,0, 89,7 (90,9, 88,6  $J=178,5$  Гц), 61,4, 56,3 (56,5, 56,2  $J=25,4$  Гц), 55,5, 52,4 (52,5, 52,3  $J=18,2$  Гц), 51,6, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (30,0, 29,9  $J=6,6$  Гц), 28,6 (28,8, 28,4  $J=17,7$  Гц);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -57,9, -188,4;  $m/z$ : 644  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (виявлено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 643,2534,  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$  розрахункове  $[\text{M}+\text{H}]^+$  643,2538).

Сполука 349: N-((транс)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=2,0$  Гц,  $\text{pyH-4}$ ), 8,07 (1H, дд,  $J=8,5, 2,0$  Гц,  $\text{pyH-4}$ ), 7,94 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,60 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,48 (1H, д,  $J=8,0$  Гц,  $\text{pyH-3}$ ), 7,43 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,33 (1H, м, NH), 6,96 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,70 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 4,70, 4,53 (1H, м,  $\text{pirH-3}$ ), 4,15 (1H, м,  $\text{pirH-4}$ ), 3,88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 3,63 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,54 (1H, м,  $\text{BzpirH-4}$ ), 3,28-3,09 (3H, м, 2H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ , 1H  $\text{pirH-6}$ ), 2,80 (1H, м, 1H  $\text{pirH-2}$ ), 2,30-2,17 (3H, м, 1H  $\text{pirH-6}$ , 1H  $\text{pirH-5}$ , 1H  $\text{pirH-2}$ ), 2,03 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,93-1,82 (3H, м, 3H  $\text{BzpirH-3, H-5}$ ), 1,67 (1H, м, 1H  $\text{pirH-5}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -188,5;  $m/z$ : 584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 350: N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=2,0$  Гц,  $\text{pyH-6}$ ), 8,07 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц,  $\text{pyH-4}$ ), 7,94 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,48 (1H, д,  $J=8,5$  Н,  $\text{pyH-3}$ ), 7,33 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ), 7,15 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ), 6,95 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,69 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 4,69, 4,52 (1H, м,  $\text{pirH-3}$ ), 4,15 (1H, м,  $\text{pirH-4}$ ), 3,87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82 (1H, м, 1H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ ), 3,58-3,50 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ ,  $\text{BzpirH-4}$ ), 3,28-3,08 (3H, м, 2H  $\text{BzpirH-2, H-6}$ , 1H  $\text{pirH-2}$  або  $\text{H-6}$ ), 2,82 (1H, м, 1H  $\text{pirH-2}$  або  $\text{H-6}$ ), 2,26-2,14 (3H, м, 1H  $\text{pirH-5}$ , 2H  $\text{pirH-2, H-6}$ ), 2,01 (1H, м, 1H

VzpirH-3, H-5), 1,94-1,80 (3H, м, 3H VzpirH-3, H-5), 1,66 (1H, м, 1H pирH-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -57,9, -188,4; m/z: 644  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 351: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

5  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (1H, д, J=9,0 Гц, pzH-4 або H-5), 7,86 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,62 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,61 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,02 (1H, д, J=10,0 Гц, pzH-4 або H-5), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 4,72 (1H, м, PhOpirH-4), 3,98 (3H, м, 2H PhOpirH-2, H-6, pирH-4), 3,86-3,78 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,55 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 2,80 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,22 (дд, J=11,0, 9,0 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,13-1,93 (6H, м, PhOpirH-3, H-5, 2H pирH-3, H-5), 1,61 (1H, м, pирH-5); m/z: 522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 352: N-((транс))-3-фтор-1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

15  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (1H, м, руH-6), 8,09 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,52 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,13 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7,03 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,51 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 4,68 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,65, 4,48 (1H, м, pирH-3), 4,13 (1H, м, pирH-4), 3,87 (4H, м,  $\text{OCH}_3$ , 1H VzpirH-2, H-6), 3,54-3,47 (3H, м,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ , VzpirH-4), 3,26 (6H, м, 4H піролідин, 1H VzpirH-2, H-6, 1H pирH-6), 3,11 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,84 (1H, д, J=11,5 Гц, 1H pирH-2), 2,19-2,12 (3H, м, 1H pирH-2, H-5, H-6), 2,08-1,97 (5H, м, 4H піролідин, 1H VzpirH-3, H-5), 2,94-1,80 (3H, м, 3H VzpirH-3, H-5), 1,61 (1H, 1H pирH-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -188,4; m/z: 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 353: N-((транс))-3-фтор-1-(4-ізопропоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

25  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, м, руH-6), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,50 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,18 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$ ), 7,15 (1H, м, NH), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,83 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$ ), 4,67 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,67, 4,50 (1H, м, pирH-3), 4,52 (1H, м,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,03 (1H, м, pирH-4), 3,87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,83 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,54, 3,47 (2H, д AB system, J=13,0 Гц,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ ), 3,52 (1H, м, VzpirH-4), 3,22 (2H, м, 1H VzpirH-2, H-6, 1H pирH-6), 3,11 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,83 (1H, д, J=11,0 Гц, 1H pирH-2), 2,21-2,10 (3H, 1H pирH-2, H-5, H-6), 2,02 (1H, м, 1H VzpirH-3, H-5), 1,93-1,76 (3H, м, 3H VzpirH-3, H-5), 1,63 (1H, м, 1H pирH-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -188,4; m/z: 617  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 354: N-((транс))-1-(4-ціан-3-фторбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

35  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, м, руH-6), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,57 (1H, дд, J=7,5, 6,5 Гц, 1H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$ ), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,30 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 7,23 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$ ), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 4,71 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,71, 4,54 (1H, м, pирH-3), 4,17 (1H, м, pирH-4), 3,88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,83 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,63 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$ ), 3,54 (1H, м, VzpirH-4), 3,28-3,09 (3H, 2H VzpirH-2, H-6, 1H pирH-2, H-6), 2,80 (1H, м, 1H pирH-2, H-6), 2,33-2,17 (3H, м, pирH-2, H-3, H-6), 2,03 (1H, м, 1H VzpirH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, м, 3H VzpirH-3, H-5), 1,68 (1H, м, pирH-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -106,6, -188,5; m/z: 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (виявлено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 602,2589,  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$  розрахункове  $[\text{M}+\text{H}]^+$  602,2813).

Сполука 355: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(оксазол-4-илметил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

45  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (1H, м, руH-6), 8,15 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,86 (1H, д, J=1,0 Гц, 1H оксазол), 7,61-7,26 (3H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ , 1H оксазол), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 6,18 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,70 (1H, м, PhOpirH-4), 4,02 (1H, м, pирH-4), 3,91 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,53 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{оксазол}$ ), 3,50 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,96 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,26 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,07-1,99 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,88 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,63 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 356: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(тіазол-2-илметил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

55  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (1H, м, руH-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,71 (1H, дд, J=6,5, 2,0 Гц, 1H тиофен), 7,58 (3H, м, руH-3, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,27 (1H, дд, J=6,5, 3,5 Гц, 1H тиофен), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 6,56 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,70 (1H, м, PhOpirH-4), 4,05-3,91 (3H, м, pирH-4, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,89 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{тиофен}$ ), 3,69 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,52 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,97 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,37 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,04 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,87 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,67 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 531  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 357: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,92 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,47 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,40 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,91 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,66 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,38 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,05 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,24 (2H, дд, J=10,5, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,20 (4H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 2H PhOрiрН-3, Н-5), 1,87 (2H, м, 2H PhOрiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 595 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 358: 5-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,25 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,94 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,90 (1H, м, NH), 7,89 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 4,73 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 4,00-76 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,63 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,40 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,82 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,55 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,04-1,91 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 566 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 359: 5-(4-(4-ацетилфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (1H, с, NH), 8,68 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,41 (1H, 2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,34 (2H, м, руН-3, N, О-руН-4), 7,96 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,09 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,95 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>, N, О-руН-3), 4,75 (1H, м, PhOрiрН-4), 3,98 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,87 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,68 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,42 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,56 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,04-1,93 (4H, м, PhOрiрН-3, Н-5); m/z: 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 360: 5-(4-(4-(диметилкарбамоїл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, с, NH), 8,69 (1H, м, руН-6), 8,41 (1H, д, J=3,0 Гц, N, О-руН-6), 8,35 (2H, м, руН-3, N, О-руН-4), 7,96 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,40 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,10 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 6,92 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,68 (1H, м, PhOрiрН-4), 3,95 (1H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,89 (1H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,66 (1H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,41 (1H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,06 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,02 (2H, м, 2H PhOрiрН-3, Н-5), 1,91 (2H, м, 2H PhOрiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,5; m/z: 584 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 361: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (1H, д, J=9,5 Гц, руН-4 або Н-5), 7,87 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,56 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,01 (2H, д, J=8,5 Гц, руН-4 або Н-5), 7,00 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 4,71 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,03-3,94 (3H, м, рiрН-4, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,86-3,78 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,79 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,12-1,93 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,64 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -61,6; m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 565,2567, C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 565,2533).

Сполука 362: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (1H, д, J=9,5 Гц, руН-4 або Н-5), 7,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,87 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,00 (1H, м, руН-4 або Н-5), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,52 (2H, м, 2H ВzрiрН-2, Н-6), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,58 (1H, м, ВzрiрН-4), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,28 (2H, м, 2H ВzрiрН-2, Н-6), 2,79 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,03-1,87 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, ВzрiрН-3, Н-5), 1,63 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -61,6, -114,9; m/z: 539 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 539,2782, C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 539,2765).

Сполука 363: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,20 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,60 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,44 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,97 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 6,44 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,75 (1H, гептет,

J=3,0 Гц, PhOpirH-3), 4,00 (1H, м, pирH-4), 3,92 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,51 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,83 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,20 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,12-2,00 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,90 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 569 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Сполука 364: 6-(4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (1H, м, руH-6), 8,33 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,80 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,70 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,67 (1H, д, J=9,0 Гц, руH-3), 6,84 (4H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>), 4,53 (1H, м, PhOpirH-4), 4,15 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>), 4,10 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,97 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,77 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,63 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,37 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,86 (2H, дд, J=11,5, 12,0 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,13 (2H, м, 2H PhOpirH-3, H-5 або pирH-3, H-5), 2,04-1,73 (6H, м, 2H або 4H pирH-3, H-5, 2H або 4H PhOpirH-3, H-5); m/z: 539 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Сполука 365: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоіл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руH-6), 8,23 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,94 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,66 (1H, м, 1H BzpirH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pирH-4), 3,73 (1H, м, 1H BzpirH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,51 (1H, м, BzpirH-4), 3,37 (4H, м, 4H піролідин), 3,21-3,13 (2H, м, 2H BzpirH-2, H-6), 2,80 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,23 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, pирH-2, H-6), 2,06-2,00 (7H, м, 4H піролідин, 2H pирH-3, H-5, 1H BzpirH-3, H-5), 1,91-1,80 (3H, м, 3H BzpirH-3, H-5), 1,65 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 605 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 366: 6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руH-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,5 Гц, руH-4), 7,63 (1H, м, руH-3), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,39 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAc), 7,15 (1H, с, NHAc), 6,88 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAc), 6,31 (1H, д, J=8,5 Гц, NHCO), 4,56 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, pирH-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,70 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,58 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,48-3,42 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,22 (2H, дд, J=11,5, 9,0 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,15 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,08-1,92 (6H, м, 2H pирH-3, H-5, PhOpirH-3, H-5), 1,67 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 367: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(метилсульфонамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руH-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц, руH-3), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,20 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHMs), 6,90 (2H, д, J=9,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHMs), 6,31 (1H, д, J=8,5 Гц, NHCO), 4,78 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, pирH-4), 3,90 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,71 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,46 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,96 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,83 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,21 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,06-1,94 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,85 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 617 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 412: 6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц, руH-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,62 (1H, д, J=7,5 Гц, руH-3), 7,35 (2H, м, NHAc, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-2), 7,22 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,19 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-5), 6,89 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або H-6), 6,85 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,66 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або H-6), 6,29 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,60 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, pирH-4), 3,89 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,48 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,41 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,86 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,15 (5H, м, NHCOCH<sub>3</sub>, 2H pирH-2, H-6), 2,03-1,92 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,84 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,59 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 587 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 413: 6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, м, руH-6), 8,10 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,56 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,54 (1H, шир.с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-2), 7,36 (1H, с, NHAc), 7,29-7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,18 (1H, т, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-5), 6,99 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,90 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або H-6), 6,65 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або H-6), 6,58 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,59 (1H, м, PhOpirH-4), 4,00 (1H, м, pирH-4), 3,87 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,66 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,47 (1H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,43 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,14 (5H, м, NHCOCH<sub>3</sub>, 2H pирH-2, H-6), 2,02-1,90 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,83 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -115,8; m/z: 574 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 414: 6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (1H, с, NH), 8,93 (1H, д, J=1,5 Гц, руН-6), 8,45 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,30 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,11 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,66 (1H, с, NHAc), 7,39 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,34 (1H, шир.с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-2), 7,17 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-5), 7,09-7,06 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,90 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або Н-6, N, О-руН-3), 6,64 (1H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або Н-6), 4,56 (1H, м, PhOpirH-4), 3,93-3,77 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,59 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,33 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,13 (3H, с, NHCOCH<sub>3</sub>), 1,95-1,89 (3H, м, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,82 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,5; m/z: 570 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 415: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-(триформетилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (1H, с, руН-4 або руН-6), 8,08 (1H, с, руН-4 або руН-6), 7,93 (2H, д, 9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,64 (1H, м, 1×NH), 4,94 (1H, м, 1×NH), 7,72 (1H, м, 1H BzpirH-2, Н-6), 4,05 (1H, м, pirH-4), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,56-3,41 (3H, м, BzpirH-4, 1H BzpirH-2, Н-6), 3,13 (4H, м, 2H BzpirH-2, Н-6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 2,83 (2H, м, 2H pirH-2, Н-6), 2,71 (2H, дд, J=7,0, 6,5 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 2,20 (2H, дд, J=12,0, 9,5 Гц, 2H pirH-2, Н-6), 2,02 (4H, м, 2H pirH-3, Н-5, 2H BzpirH-3, Н-5), 1,89 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 1,76 (2H, м, 2H BzpirH-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5), 1,46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -78,7; m/z: 656 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 416: трет-бутил-3-(5-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл)пропілкарбамат.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (1H, с, руН-4 або Н-6), 8,08 (1H, с, руН-4 або Н-6), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,60 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,64 (1H, м, NH), 4,94 (1H, м, NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,71 (1H, м, 1H BzpirH-2, Н-6), 4,04 (1H, м, pirH-4), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,52-3,41 (2H, м, BzpirH-4, 1H BzpirH-2, Н-6), 3,17-3,08 (4H, м, 2H BzpirH-2, Н-6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 2,83 (2H, м, 2H pirH-2, Н-6), 2,71 (2H, дд, J=7,0, 6,5 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 2,20 (2H, дд, J=12,0, 9,5 Гц, 2H pirH-2, Н-6), 2,02 (3H, м, 2H pirH-3, Н-5, 1H BzpirH-3, Н-5), 1,94-1,82 (3H, м, 1H BzpirH-3, Н-5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 1,76 (2H, м, 2H BzpirH-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5), 1,46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 724 [M+H]<sup>+</sup>, 624 [M+H-CO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Сполука 417: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,57 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,29-7,24 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,00 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,85 (1H, м, NH), 4,23 (1H, м, pirH-4), 3,99 (2H, м, 2H pirH-2, Н-6), 3,75, 3,73 (2H, 2д, AB system, J=5,0 Гц, 2H piz), 3,48 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,46 (2H, м, 2H piz), 3,07 (2H, т, J=12,0 Гц, 2H pirH-2, Н-6), 2,49, 2,48 (2H, 2д AB system, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,38, 2,37 (2H, 2д AB system, J=5,0 Гц, 2H piz), 2,13 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5), 1,66 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -115,4; m/z: 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 418: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанфеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,09 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,54 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,47 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,88 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,79 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,68 (1H, м, PhOpirH-4), 4,25 (1H, м, pirH-4), 3,92-3,81 (4H, м, 2H pirH-2, Н-6, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,67 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,46 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,07 (2H, т, J=12,0 Гц, 2H pirH-2, Н-6), 2,14 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5), 2,03-1,94 (3H, м, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,85 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5); m/z: 535 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 419: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(тіофен-2-карбоніл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, м, руН-6), 8,24 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 7,88 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,75 (1H, дд, J=3,5, 1,0 Гц, тіофенН-3 або Н-5), 7,68 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц, тіофенН-3 або Н-5), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,16 (1H, дд, J=5,0, 3,5 Гц, тіофенН-4), 4,68 (1H, м, 1H BzpirH-2, Н-6), 4,01 (1H, м, pirH-4), 3,78 (1H, м, 1H BzpirH-2, Н-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,41 (1H, м, BzpirH-4), 3,18 (2H, м, 2H BzpirH-2, Н-6), 2,81 (2H, м, 2H pirH-2, Н-6), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H pirH-2, Н-6), 2,01 (3H, м, 2H pirH-3, Н-5, 1H BzpirH-3, Н-5), 1,87 (3H, м, 3H BzpirH-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H pirH-3, Н-5); m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

- Сполука 420: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,73 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,57 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,46 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,09 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 6,95 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,67 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,26 (1H, м, рiрН-4), 3,93 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 3,78 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,64 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,45-3,37 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,09 (2H, т, J=12,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 3,00 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,10 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,98-1,90 (3H, м, 3H PhOрiрН-3, Н-5), 1,84 (1H, м, 1H PhOрiрН-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 588 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 421: 6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,06 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,73 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,46 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,25 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,99 (3H, м, NH, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,24 (1H, м, рiрН-4), 3,91 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 3,74, 3,73 (2H, 2д АВ system, J=5,0 Гц, 2H рiз), 3,48 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,46 (2H, м, 2H рiз), 3,08 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 3,00 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,50, 2,48 (2H, 2д АВ system, J=5,0 Гц, 2H рiз), 2,38, 2,36 (2H, 2д АВ system, J=5,0 Гц, 2H рiз), 2,11 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,68 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -115,4; m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 422: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (1H, м, руН-6), 7,85 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,69 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,89 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,55 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4,70 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,58 (1H, м, рiрН-4), 3,91 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6 або PhOрiрН-2, Н-6), 3,78-3,71 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6 або PhOрiрН-2, Н-6), 3,57-3,47 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6 або PhOрiрН-2, Н-6), 3,17 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6 або PhOрiрН-2, Н-6), 2,21-1,94 (7H, 7H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,88 (1H, м, 1H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -127,1; m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 423: 6-(4-(4-ціанфенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, м, руН-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,63 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,59 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,92 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,84 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,45 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,12 (1H, м, рiрН-4), 3,93-3,84 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6, PhOрiрН-2, Н-6), 3,77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (1H, м, 1H рiрН-2, Н-6, PhOрiрН-2, Н-6), 3,53-3,49 (3H, м, 3H рiрН-2, Н-6, PhOрiрН-3, Н-6), 2,85 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,15 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 2,06-1,98 (3H, м, 3H PhOрiрН-3, Н-5), 1,87 (1H, м, 1H PhOрiрН-3, Н-5), 1,74 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 540 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 424: 6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,33 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-5), 7,24 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-2 і Н-4 або Н-6), 7,10 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-4 або Н-6), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,22 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 4,03 (1H, м, рiрН-4), 3,94 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,54 (3H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>, VzрiрН-4), 3,26 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 3,11 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 2,85 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,21 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,04 (3H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 1H VzрiрН-3, Н-5), 1,93-1,81 (3H, м, 3H VzрiрН-3, Н-5), 1,63 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,7; m/z: 625 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 425: 6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H СОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,57 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3), 7,22 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>Н-5), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H СОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,89 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>Н-2 і Н-4 або Н-6), 6,80 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>Н-4 або Н-6), 6,59 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,68 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 4,01 (1H, м, рiрН-4), 3,89 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 3,87 (3H, с, 1×ОСН<sub>3</sub>), 3,80 (3H, с, 1×ОСН<sub>3</sub>), 3,53 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,51 (1H, м, VzрiрН-4), 3,24 (1H, ддд, J=14,0, 10,0, 4,0 Гц, 1H VzрiрН-2, Н-6), 3,10 (1H, м, 1H VzрiрН-2, Н-6), 2,91 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,22 (2H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,04-2,00 (3H, м, 2H рiрН-3, Н-5, 1H VzрiрН-3, Н-5), 1,91-1,79 (3H, м, 3H VzрiрН-3, Н-5), 1,65 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 426: N-((3S, 4R)-3-фтор-1-((5-метилізоксазол-3-ил)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,10 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,53 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,09 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 5,97 (1H, д, J=1,0 Гц, изоксазолН-4), 4,70-4,62 (1,5H, м, 1H BzpipH-2, Н-6, 0,5H pipH-3), 4,49 (0,5H, дт, J=5,0, 9,5 Гц, 0,5H pipH-3), 4,12 (1H, м, pipH-4), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,84 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,64 (2H, с, CH<sub>2</sub>изоксазол), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,26-2,0 (2H, м, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,11 (1H, т, J=11,0 Гц, 1H BzpipH-2, Н-6), 2,84 (м, 1H pipH-2), 2,41 (3H, д, J=1,0 Гц, изоксазолCH<sub>3</sub>), 2,32 (1H, м, 1H pipH-6), 2,27-2,18 (2H, м, 1H pipH-2, 1H pipH-5), 2,02 (1H, м, BzpipH-3, Н-5), 1,92-1,80 (3H, м, 3H BzpipH-3, Н-5), 1,63 (1H, м, 1H pipH-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -188,6; m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Сполука 427: N-((3S, 4R)-3-фтор-1-((2-метилтіазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (1H, м, руН-6), 8,16 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 6,96 (2H, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,95 (1H, с, тіазолН-4), 4,68 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 4,55 (1H, ддт, J=50,0, 5,0, 9,5 Гц, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,92 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,71, 3,64 (2H, 2д АВ system, J=13,0 Гц, CH<sub>2</sub>тіазол), 3,51 (1H, м, BzpipH-4), 3,29-3,20 (2H, м, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,10 (1H, дд, J=12,5, 11,0 Гц, 1H BzpipH-2, Н-6), 2,89 (1H, м, 1H pipH-2), 2,71 (3H, с, тіазолCH<sub>3</sub>), 2,27-2,12 (3H, м, 1H pipH-2, 1H pipH-5, 1H pipH-6), 2,02 (1H, м, 1H BzpipH-3, Н-5), 1,91-1,80 (3H, м, 3H BzpipH-3, Н-5), 1,61 (1H, м, 1H pipH-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -188,6; m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Сполука 428: 6-(4-(4-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,11 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,58 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,38 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAc), 7,32 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-5), 7,31 (1H, м, 1×NH), 7,23 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-2, Н-4 або Н-6), 7,09 (1H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-4 або Н-6), 6,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAc), 6,49 (1H, м, 1×NH), 4,54 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,88 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,68 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,52 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,47-3,40 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,85 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,18 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (3H, с, NHCOCH<sub>3</sub>), 2,04-1,90 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,80 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,62 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,7; m/z: 640 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 Сполука 429: 6-(4-(3-ацетамідофенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,48 (1H, с, 1×NH), 7,36 (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-2), 7,32 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-5), 7,24-7,16 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-2, Н-4 або Н-6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-5), 7,10 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>Н-4 або Н-6), 6,90 (1H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або Н-6), 6,65 (1H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHAcH-4 або Н-6), 6,50 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,59 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,88 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,67 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,52 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,44 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,85 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,18 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,15 (3H, с, NHCOCH<sub>3</sub>), 2,08-1,91 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,81 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,62 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,7; m/z: 641 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 Сполука 430: 6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (1H, м, руН-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,63 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,34 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 7,15 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 6,96 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,26 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 4,02 (1H, м, pipH-4), 3,94 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,51 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,25 (1H, ддд, J=14,0, 10,0, 4,0 Гц, 1H BzpipH-2, Н-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2, Н-6), 2,85 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,18 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 2,02 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,93-1,73 (4H, м, BzpipH-3, Н-5), 1,61 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,9; m/z: 626 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 35 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 40 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 45 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 50 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 55 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:
- 60 Сполука 431: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,56-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руН-3), 7,39-3,37 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 1×NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,13 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,79 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,58 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,26 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,55 (1H, м, PhOpirH-4), 3,96 (1H, м, pipH-4), 3,82 (2H, м, 2H PhOpirH-2, Н-6), 3,61 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,42-3,35 (1H, м, 1H PhOpirH-2, Н-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, Н-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, Н-6), 1,99-1,82 (5H, м, 2H pipH-3, Н-5, 3H PhOpirH-3, Н-5), 1,78 (1H, м, 1H PhOpirH-3, Н-5), 1,54 (2H, м, 2H pipH-3, Н-5), 1,43 (1H, м, cPrH-1), 1,01 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3), 0,79 (2H, м, 2H cPrH-2, Н-3); m/z:

608 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 432: 6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)феноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (1H, м, руН-6), 8,03 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,63 (1H, с, 1×NH), 7,50 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,36 (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,23-7,18 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,11 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,92 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,82 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,57 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,45 (1H, д, J=8,0 Гц, 1×NH), 4,52 (1H, м, PhOрiрН-4), 3,94 (1H, м, рiрН-4), 3,80 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,58 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,41 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,34 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,77 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,08 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 1,95-1,80 (5H, 2H рiрН-3, Н-5, 3H PhOрiрН-3, Н-5), 1,75 (1H, м, 1H PhOрiрН-3, Н-5), 1,53 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,45 (1H, м, сPrН-1), 0,99 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3), 0,77 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -115,9; m/z: 601 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 433: 6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)феноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,56 (1H, с, 1×NH), 8,85 (1H, м, руН-6), 8,38 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,24 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,04 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,56 (1H, с, 1×NH), 7,36 (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,34 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,11 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 7,03-6,99 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (1H, д, J=8,5 Гц, N, O-руН-3), 6,78 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,57 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 4,52 (1H, м, PhOрiрН-4), 3,87 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,74 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,52 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,27 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 1,91-1,76 (4H, м, PhOрiрН-3, Н-5), 1,43 (1H, м, сPrН-1), 0,99 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3), 0,789 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,5; m/z: 596 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 434: N-((цис)-4-(4-ціанфеноксипіперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (1H, с, 1×NH), 7,48 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,40 (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,11 (1H, т, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,80 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,64 (1H, д, J=8,0 Гц, 1×NH), 6,57 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 4,54 (2H, м, сHexН-1, PhOрiрН-4), 4,04 (1H, м, сHexН-4), 3,83 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,77 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,58 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,35 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,04 (2H, м, 2H CHexН-2, Н-6), 1,94-1,80 (4H, м, 4H CHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6, PhOрiрН-3, Н-5), 1,80-1,64 (6H, м, 6H CHexН-2, Н-3, Н-5, Н-6, PhOрiрН-3, Н-5), 1,45 (1H, м, сPrН-1), 0,99 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3), 0,78 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3); m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 435: 6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)феноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (1H, м, руН-6), 8,04 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,54 (1H, с, 1×NH), 7,52 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,36 (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2), 7,15 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,11 (1H, т, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,82 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,79 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,57 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або Н-6), 6,31 (1H, д, J=7,5 Гц, 1×NH), 4,53 (1H, м, PhOрiрН-4), 3,93 (1H, м, рiрН-4), 3,81 (2H, м, 2H PhOрiрН-2, Н-6), 3,73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,39 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,33 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 2,79 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,08 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 1,96-1,71 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,53 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5), 1,47-1,39 (1H, м, сPrН-1), 1,00 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3), 0,77 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3); m/z: 613 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 436: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилтіо)феноксипіперидин-1-карбоніл)піридазин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-5 або Н-6), 8,07 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-5 або Н-6), 7,62 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,58 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCF<sub>3</sub>), 7,46 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCF<sub>3</sub>), 4,71 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,10-4,03 (2H, м, рiрН-4, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,88 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,82 (1H, дд, J=13,0, 8,5, 4,5 Гц, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,71-3,64 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,84 (2H, м, 2H рiрН-2, Н-6), 2,24 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H рiрН-2, Н-6), 2,15-1,97 (6H, м, 2H рiрН-3, Н-5, PhOрiрН-3, Н-5), 1,67 (2H, м, 2H рiрН-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -43,8; m/z: 625 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 437: 6-(4-(4-ацетилфеноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)піридазин-3-карбоксамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-5 або Н-6), 8,07 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 8,01 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-5 або Н-6), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Ac), 7,62 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,96 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Ac), 4,78 (1H, м, PhOрiрН-4), 4,11-4,04 (2H, м, рiрН-4, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,89 (1H, м, 1H PhOрiрН-2, Н-6), 3,83 (1H, м, 1H



PhOpirH-2, H-6), 3,72-3,65 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,83 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,56 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,23 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,16-2,02 (6H, м, 2H pирH-3, H-5, PhOpirH-3, H-5), 1,67 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 438: 6-(4-(3-(циклопропанкарбоксамідо)феноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руH-6), 8,13 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,63 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,46 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-2, 1×NH), 7,34 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 7,19-7,14 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-5), 6,86 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або H-6), 6,65 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH-4 або H-6), 6,23 (1H, д, J=8,0 Гц, 1×NH), 4,61 (1H, м, PhOpirH-4), 4,02 (1H, м, pирH-4), 3,95-3,84 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,68 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,51 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,44 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,18 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,05-1,92 (5H, м, 2H pирH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,84 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,59 (2H, м, 2H pирH-3, H-5), 1,49 (1H, м, cPrH-1), 1,08 (2H, м, 2H cPrH-2, H-3), 0,85 (2H, м, 2H cPrH-2, H-3); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,9; m/z: 666 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 666,3879, C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 666,2898).

Сполука 439: N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руH-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,86 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,61 (1H, д, J=8,5 Гц, руH-3), 7,22 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,85 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,52 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,32 (1H, м, NH), 4,69 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pирH-4), 3,90 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (1H, м, VzpirH-4), 3,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,38, 3,35 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,24 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,08 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,88 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,19 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,05, 2,02 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 1,98 (2H, м, 2H pирH-3, H-5), 1,91-1,78 (4H, м, VzpirH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); m/z: 611 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 440: 6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (1H, м, руH-6), 8,13 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,56 (1H, д, J=8,5 Гц, руH-3), 7,34 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 7,14 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 6,60 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 6,52 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,69 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pирH-4), 3,88 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,52 (1H, м, VzpirH-4), 3,50 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,38, 3,35 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,23 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,85 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,18 (2H, мдд, J=11,5, 10,0 Гц, 2H pирH-2, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 1,98 (2H, м, 2H pирH-3, H-5), 1,92-1,76 (4H, м, VzpirH-3, H-5), 1,63 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,9; m/z: 665 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 441: 6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоіл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, м, руH-6), 8,05 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,80 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,25 (1H, т, J=7,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>H-5), 7,17 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>H-2, H-4 або H-6), 7,02 (1H, д, J=8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>H-4 або H-6), 6,54 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 6,46 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,64 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,95 (1H, м, pирH-4), 3,82 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,46 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,42 (1H, м, VzpirH-4), 3,31, 3,29 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,17 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,02 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,78 (2H, м, 2H pирH-2, H-6), 2,12 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pирH-2, H-6), 1,99-1,95 (6H, м, 4H піролідин, 2H pирH-3, H-5), 1,86-1,72 (4H, м, VzpirH-3, H-5), 1,57 (2H, м, 2H pирH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,7; m/z: 665 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 442: N-((цис)-4-(4-ціанфеноксипіперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (1H, м, руH-6), 7,86 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,57-7,52 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, руH-3), 6,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,77 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 6,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,69 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 4,61 (1H, шир.с, cHexH-1), 4,11 (1H, м, cHexH-4), 3,88 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,48 (1H, м, VzpirH-4), 3,38, 3,36 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,23 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,08 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,12-2,09 (2H, м, 2H cHexH-2, H-3, H-5, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 1,98-1,90 (2H, м, 2H cHexH-2, H-3, H-5, H-6, VzpirH-3, H-5), 1,88-1,69 (8H, 8H cHexH-2, H-3, H-5, H-6, VzpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,6; m/z: 607 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 606,3158, C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 606,3075).

Сполука 443: N-(1-(3-фтор-4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,08 (1H, дд, J=12,0, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FOCH<sub>3</sub>H-2), 6,99 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FOCH<sub>3</sub>H-6), 6,89 (1H, т, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FOCH<sub>3</sub>H-5), 6,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,49 (1H, д, J=8,5 Гц, NH), 4,70 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,89 (1H, м, 1H BzpipH-32, H-6), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,50 (1H, м, BzpipH-4), 3,43 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FOCH<sub>3</sub>), 3,38, 3,36 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,24 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,84 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,15 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 1,99 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,90-1,78 (4H, м, BzpipH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -135,6; m/z: 629 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Сполука 444: 6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H СОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,61 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,15 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,53 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,52 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H 1×C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,33 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, м, pipH-4), 3,90 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,49 (1H, м, BzpipH-4), 3,43 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 3,38, 3,35 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H 1×піролідин), 3,28, 3,26 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H 1×піролідин), 3,24 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,88 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,14 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,04-1,96 (10H, м, 2H pipH-3, H-5, 4H 2×піролідин), 1,90-1,78 (4H, м, BzpipH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); m/z: 650 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 Сполука 445: 6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(піперидин-4-іл)нікотинамід (дигідрохлорид сіль).
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (1H, с, руН-6), 8,75 (3H, м, NH, NH<sub>2</sub>), 8,30 (1H, дт, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,98 (2H, д, J=9,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,04 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,50 (1H, м, BzpipH-2, H-6), 4,06 (1H, м, pipH-4), 3,83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (1H, м, BzpipH-4), 3,60 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,33-3,17 (3H, м, 2H pipH-2, H-6, 1H BzpipH-2, H-6), 3,06-2,98 (3H, м, 2H pipH-2, H-6, 1H BzpipH-2, H-6), 1,99-1,86 (3H, м, 3H pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5), 1,77-1,65 (3H, м, 3H pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5), 1,60-1,49 (2H, м, 2H pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5); m/z: 452 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 Сполука 446: N-(1-(4-ізопропоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (1H, м, руН-6), 8,05 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,80 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,54 (1H, д, J=8,0, руН-3), 7,13 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OiPr), 6,76 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OiPr), 6,46 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 6,28 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,63 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,46 (1H, гептет, J=6,0 Гц, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,94 (1H, м, pipH-4), 3,84 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,43 (1H, м, BzpipH-4), 3,39 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OiPr), 3,31, 3,29 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,17 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,02 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,80 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,09 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 1,98, 1,96 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 1,92 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,87-1,67 (4H, м, 4H BzpipH-3, H-5), 1,55 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); m/z: 638 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 Сполука 447: N-(1-(4-ціан-3-фторбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 7,56 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,54 (1H, дд, J=8,0, 6,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FCNH-H-5 або H-6), 7,26 (1H, д, J=10,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FCNH-2), 7,22 (1H, д, J=8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FCNH-5 або H-6), 6,61 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 6,53 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 4,71 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,90 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,55 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 3,51 (1H, м, BzpipH-4), 3,38, 3,36 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H піролідин), 3,24 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,83 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,22 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2д АВ system, J=6,5 Гц, 4H пірролинин), 2,00 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,95-1,78 (4H, м, BzpipH-3, H-5), 1,65 (2H, м, 2H pipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -106,9; m/z: 624 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Сполука 448: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропансульфонамідо)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (1H, м, руН-6), 8,08 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,61 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,54 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,38 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,15 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHSO<sub>2</sub>), 6,82 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHSO<sub>2</sub>), 6,10 (1H, с, NHSO<sub>2</sub>), 6,04 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,51 (1H, м, PhOpiH-4), 3,97 (1H, м, pipH-4), 3,84 (2H, м, 2H PhOpiH-2, H-6), 3,66 (1H, м, 1H PhOpiH-2, H-6), 3,46-3,38 (1H, м, 1H PhOpiH-2, H-6), 2,76 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,36 (1H, м, cPrH-1), 2,15 (2H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,00-1,1,86 (5H, м, 2H pipH-3, H-5, 3H PhOpiH-3, H-5), 1,79 (1H, м, 1H PhOpiH-3, H-5), 1,53 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,05 (2H, м, 2H
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

CPrH-2, H-3), 0,88 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3); m/z: 644 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 449: 6-(4-(4-(циклопропансульфонамідо)феноксипіперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)нікотинамід).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (1H, с, 1×NH), 8,95 (1H, м, руН-6), 8,44 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,33 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,44 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,22 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHSO<sub>2</sub>), 7,20-7,08 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,94 (1H, д, J=8,5 Гц, N, О-руН-3), 6,89 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHSO<sub>2</sub>), 6,29 (1H, с, 1×NH), 4,58 (1H, м, PhOpirH-4), 3,99-3,93 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,88-3,83 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,41-3,36 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,43 (1H, м, cPrH-1), 2,01-1,91 (3H, м, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,84 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,12 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3), 0,94 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,5; m/z: 632 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 450: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)феноксипіперидин-1-карбоніл)нікотинамід).

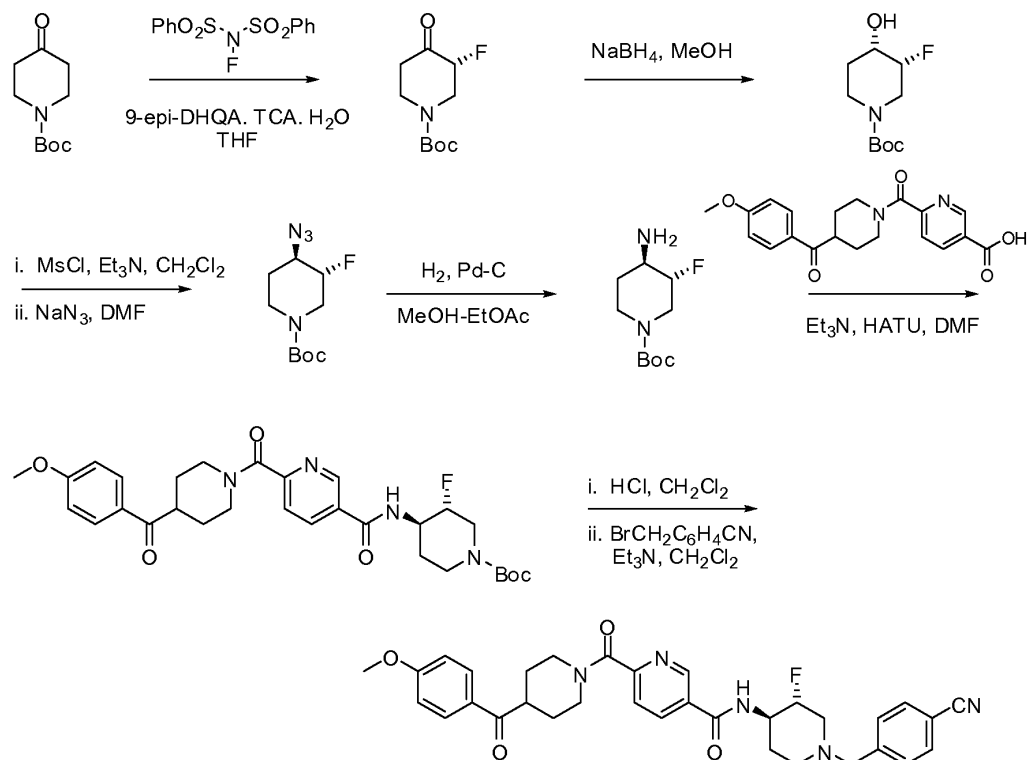
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,15 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,96 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,11 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 6,14 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,79 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, pirH-4), 3,94 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,75 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,57 (3H, м, 1H PhOpirH-2, H-6, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 2,83 (2H, м, 2H pirH-2, H-6), 2,21 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pirH-2, H-6), 2,14-1,98 (5H, м, 2H pirH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,92 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,62 (2H, м, 2H pirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -78,8; m/z: 656 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 451: N-((3S, 4R)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-(трифторметилсульфоніл)феноксипіперидин-1-карбоніл)нікотинамід).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,13 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,96 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,62 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,44 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,11 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>), 6,64 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,79 (1H, м, PhOpirH-4), 4,56 (1H, dtd, J=50,5, 9,5, 4,5 Гц, pirH-3), 4,15 (1H, м, pirH-4), 3,99-3,87 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,71 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 4,14, 4,09 (2H, 2д AB system, J=7,5 Гц, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,54 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,18 (1H, м, 1H pirH-2), 2,80 (1H, м, 1H pirH-6), 2,13-2,18 (3H, м, 1H pirH-2, 1H pirH-5, 1H pirH-6), 2,10 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 2,04 (2H, м, 2H PhOpirH-3, H-5), 1,91 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,63 (1H, м, 1H pirH-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -78,8, -188,6; m/z: 674 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 452: N-((3R, 4R)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід).

Сполуку 452 розділяли з рацемічної суміші сполуки 349 з використанням хіральної хроматографії на колонці (R, R)-Whelk-O 1 25 см × 10 мм (силікагель, модифікований ковалентно зв'язаним 4-(3,5-динітробензамідо)тетрагідрофенантроном) виробництва Regis Technologies. Апарат являв собою напівпрепаративну HPLC-систему TharSFC, елювання проводилося в ізократичному режимі з використанням 50 % MeOH з 0,1 % діетиламіну в суперкритичному діоксиді вуглецю з потоком 14 мл/хв при 30 °С. Сполука 452 являла собою більш пізній елюований пік (приблизно через 21 хвилину в описаних вище умовах). Спектральні дані узгоджуються зі сполукою 349. Сполуку 452 одержували незалежно шляхом енантіоселективного синтезу, як описано на наступній схемі:



На першій стадії синтезу слідували способу, описаному в документі Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(6), 1738-1741, який включений у всій своїй повноті в даний документ за допомогою посилання. 9-Епі-DHQA являє собою (1R)-((2R)-5-етилхінуклідин-2-іл)(6-метоксихінолін-4-ил)метанамін. Оптичне обертання  $[\alpha]$  (3R, 4S)-трет-бутил-3-фтор-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату складало  $-20,0^\circ$  (з 0,33,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); узятє з літератури значення для відповідної (3S, 4R)-сполуки складає  $+21,6^\circ$  (див. публікацію міжнародної патентної заявки WO2010/128425).

Сполука 453: N-((3S, 4S)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

Сполуку 453 розділяли з рацемічної суміші сполуки 349 з використанням хіральної хроматографії, як описано вище для сполуки 452. Сполука 452 являла собою раніше елююваний пік (приблизно через 20 хвилин в описаних вище умовах). Спектральні дані узгоджуються зі сполукою 349.

Сполука 454: N-((цис)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, руН-6), 8,14 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, руН-4), 7,93 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,59 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,46 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 6,94 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,93 (1H, м, NH), 4,87 (0,5H, м, 0,5H рірН-3), 4,68 (1,5H, м, 0,5H рірН-3, 1H ВзірірН-2, Н-6), 4,28-4,12 (1H, м, рірН-4), 3,91 (1H, м, 1H ВзірірН-2, Н-6), 3,86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,64, 3,58 (2H, 2д АВ system,  $J=14,0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 3,52 (1H, м, ВзірірН-4), 3,28-3,16 (2H, м, 1H рірН-2, 1H ВзірірН-2, Н-6), 3,09 (1H, м, 1H ВзірірН-2, Н-6), 2,91 (1H, м, 1H рірН-6), 2,41 (0,5H, д,  $J=13,0$  Гц, 0,5H рірН-2), 2,26 (1,5H, м, 0,5H рірН-2, 1H рірН-6), 2,10-1,98 (2H, м, 2H рірН-5, ВзірірН-3, Н-5), 1,91-1,80 (4H, м, 4H рірН-5, ВзірірН-3, Н-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -200,8 (кв.,  $J=63$  Гц);  $m/z$ : 584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Сполука 455: 6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(триформетокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (1H, м, руН-6), 8,13 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, руН-4), 8,00 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$  або  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$ ), 7,64 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, руН-3), 7,34 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$  або  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$ ), 7,15 (2H, д,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$  або  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$ ), 6,96 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$  або  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$ ), 6,30 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 4,73 (1H, м, PhOpірН-4), 4,01 (1H, м, рірН-4), 3,92 (2H, м, 2H PhOpірН-2, Н-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOpірН-2, Н-6), 3,51 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ , 1H PhOpірН-2, Н-6), 2,86 (2H, м, 2H рірН-2, Н-6), 2,62 (1H, тт,  $J=7,5, 4,5$  Гц, cPrН-1), 2,18 (2H, т,  $J=11,0$  Гц, 2H рірН-2, Н-6), 2,10-1,92 (5H, м, 2H рірН-3, Н-5, 3H PhOpірН-3, Н-5), 1,87 (1H, м, 1H PhOpірН-3, Н-5), 1,60 (2H, м, 2H рірН-3, Н-5), 1,21 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3), 1,00 (2H, м, 2H CPrН-2, Н-3);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -57,2;  $m/z$ : 651  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- Сполука 456: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 8,01 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 7,62 (1H, д, J=7,5 Гц, руН-3), 7,60 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,45 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 6,40 (1H, д, 8,0 Гц, NH), 4,73 (1H, м, PhOpirH-4), 4,03 (1H, м, pipH-4), 3,96-3,88 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,72 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 3,52 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,83 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,62 (тт, J=7,5, 4,5 Гц, cPrH-1), 2,20 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,05-1,94 (5H, м, 2H pipH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,89 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,61 (2H, м, 2H pipH-3, H-5), 1,21 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3), 1,01 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3); m/z: 593 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 457: 6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,63 (1H, с, NH), 8,94 (1H, м, руН-6), 8,46 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,34 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,11 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 8,01 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 7,41 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,10-7,07 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,96 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 6,95 (1H, д, J=8,5 Гц, N, O-руН-3), 4,74 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,86 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,65 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,41 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,62 (1H, тт, J=8,0, 4,5 Гц, cPrH-1), 2,11-1,94 (3H, м, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,89 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,21 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3), 1,01 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,5; m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 458: 6-(4-(4-(циклопропанкарбоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,12 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 8,00 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 7,62 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,23 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COcPr), 6,85 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,38 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,73 (1H, м, PhOpirH-4), 4,01 (1H, м, pipH-4), 3,95-3,86 (2H, м, 2H PhOpirH-2, H-6), 3,79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (1H, м, PhOpirH-2, H-6), 3,50 (3H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 1H PhOpirH-2, H-6), 2,90 (2H, м, 2H pipH-2, H-6), 2,62 (1H, тт, J=8,0, 4,5 Гц, cPrH-1), 2,20 (2H, т, J=11,0 Гц, 2H pipH-2, H-6), 2,02 (5H, м, 2H pipH-3, H-5, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,88 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5), 1,21 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3), 1,01 (2H, м, 2H CPrH-2, H-3); m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 459: N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,64 (1H, с, NH), 8,96 (1H, м, руН-6), 8,52 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,44 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,44 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,23 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,06 (1H, м, N, O-руН-3), 7,03 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,75 (1H, м, PhOpirH-4), 4,02 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,88 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,66 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,45 (1H, м, 1H PhOpirH-2, H-6), 3,04 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,18-1,96 (3H, м, 3H PhOpirH-3, H-5), 1,90 (1H, м, 1H PhOpirH-3, H-5); m/z: 598 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 460: N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (1H, с, NH), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,57 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руН-6), 8,46 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, O-руН-4), 8,09 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,67 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,38 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,22 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,06 (1H, д, J=8,5 Гц, N, O-руН-3), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,70 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,55 (1H, м, VzpirH-4), 3,24 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,16 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,04 (1H, м, 1H VzpirH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, м, 3H VzpirH-3, H-5); m/z: 562 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 461: N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.
- <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (1H, м, руН-6), 8,17 (1H, дд, J=8,0, 2,0m Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,68 (1H, дд, J=8,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,36 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6,57 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 4,86 (0,5H, м, 0,5H pipH-3), 4,68 (1,5H, м, 1H VzpirH-2, H-6, 0,5H pipH-3), 4,33-4,15 (1H, м, pipH-4), 3,96 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,60, 3,55 (2H, 2d AB system, J=14,0 Гц, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, VzpirH-4), 3,31-3,22 (2H, м, 1H pipH-2, 1H VzpirH-2, H-6), 3,11 (1H, м, 1H VzpirH-2, H-6), 2,95 (1H, м, 1H pipH-6), 2,39 (0,5H, д, J=12,5 Гц, 0,5H pipH-2), 2,24 (1,5 Гц, 0,5H pipH-2, 1H pipH-6), 2,05-1,97 (2H, м, 1H pipH-5, 1H VzpirH-3, H-5), 1,93-1,81 (4H, м, 1H pipH-5, 3H VzpirH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -57,9, -200,8; m/z: 644 [M+H]<sup>+</sup>.
- Сполука 462: N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоіл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,98 (1H, с, NH), 8,93 (1H, м, руН-6), 8,56 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,42 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,10 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,99 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,38 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,18 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,03 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,68 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,23 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,15 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,59 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,03 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,92-1,81 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); m/z: 579 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 463: N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (1H, с, NH), 8,90 (1H, м, руН-6), 8,57 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,46 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,87 (1H, дт, J=6,5, 8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-6), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,22 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,05 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 7,00 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 6,89 (1H, ддд, J=11,0, 8,5, 2,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, м, BzpipH-4), 3,24-3,09 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,09 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,91-1,72 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,1, -106,5; m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 464: N-(6-(4-ацетилфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (1H, с, NH), 8,94 (1H, м, руН-6), 8,41 (1H, дд, J=8,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,11 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 8,01 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,87 (1H, дт, J=6,5, 8,5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-6), 7,42 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,19 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>3</sub>), 7,04 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 6,99 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 6,89 (1H, ддд, J=11,0, 8,4, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,79 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,41 (1H, м, BzpipH-4), 3,25-3,08 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,60 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,08 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,91-1,74 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,3, -106,5; m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 465: 6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-(метилсульфоніл)фенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (1H, с, NH), 8,94 (1H, м, руН-6), 8,59 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,45 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,11 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,95 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> або C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,39 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,30 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,07 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 6,96 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,69 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, м, BzpipH-4), 3,29-3,13 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 3,07 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,03 (1H, м, 1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); m/z: 615 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 466: 6-(4-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-1-карбоніл)-N-(6-(4-(метилсульфоніл)фенокси)піридин-3-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,00 (1H, с, NH), 8,91 (1H, м, руН-6), 8,60 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,46 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,96 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,87 (1H, дт, J=6,5, 9,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-6), 7,35 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,30 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,07 (1H, д, J=8,5 Гц, N, О-руН-3), 6,99 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 6,89 (1H, ддд, J=11,0, 8,5, 2,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>H-3 або H-5), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, м, BzpipH-4), 3,25-3,09 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 3,07 (3H, с, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,09 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,91-1,75 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -101,2, -106,5; m/z: 621 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 467: N-(6-(4-фторфенілсульфоніл)піридин-3-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11 (1H, с, NH), 8,98 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,90 (1H, м, руН-6), 8,63 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,20 (1H, д, J=8,5 Гц, N, О-руН-3), 8,10-8,06 (3H, м, руН-4, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,39 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-3), 7,20 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, м, BzpipH-4), 3,21 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,04 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,94-1,76 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -103,6; m/z: 603 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 603,1692, C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 603,1708).

Сполука 468: N-(5-(4-ціанфенокси)піридин-2-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 (1H, с, NH), 8,97 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-6), 8,50 (1H, д, J=2,5 Гц, N, О-руН-6), 8,41 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, О-руН-4), 8,16 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,50 (1H, д, J=8,0 Гц, руН-3), 7,23 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 7,07 (1H, д, J=9,0 Гц, N, О-руН-3), 6,96 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H

$C_6H_4OCH_3$ ), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,89 (3H, с,  $OCH_3$ ), 3,85 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, м, BzpipH-4), 3,22-3,10 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,93-1,80 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); m/z: 562 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 469: N-(5-(4-ціанфеноксипіридин-2-іл)-6-(4-(2,4-дифторбензоіл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 9,72 (1H, с, NH), 8,93 (1H, м, руH-6), 8,54 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руH-6), 8,44 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц, N, O-руH-4), 8,10 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,88 (1H, дт, J=6,5, 9,0 Гц,  $C_6H_3F_2H$ -6), 7,68 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,40 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,23 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,06 (1H, д, J=9,0 Гц, N, O-руH-3), 7,00 (1H, м,  $C_6H_3F_2H$ -3 або H-5), 6,90 (1H, ддд, J=11,0, 8,5, 2,0 Гц,  $C_6H_3F_2H$ -3 або H-5), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,77 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, м, BzpipH-4), 3,25-3,08 (2H, м, 2H BzpipH-2, H-6), 2,09 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,91-1,75 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ -101,2, -106,5; m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 470: 6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 8,88 (1H, м, руH-6), 8,11 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,89 (2H, дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,63 (1H, д, J=7,5 Гц, руH-3), 7,34 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4OCF_3$ ), 7,26 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,16 (2H, д, J=7,5 Гц, 2H  $C_6H_4OCF_3$ ), 6,31 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,13 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, рірH-4), 3,52 (2H, с,  $CH_2C_6H_4OCF_3$ ), 3,16 (1H, тт, J=12,0, 3,5 Гц, BzpipH-4), 3,04 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,87-2,75 (3H, м, 2H рірH-2, H-6, 1H BzpipH-2, H-6), 2,17 (2H, т, J=11,5 Гц, 2H рірH-2, H-6), 2,01 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5), 1,79 (2H, кв.д, J=12,5, 4,0 Гц, 2H BzpipH-3, H-5), 1,59 (2H, м, 2H рірH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ -57,9, -102,6; m/z: 649 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 471: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц, руH-6), 8,12 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,89 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,63 (1H, м, руH-3), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,45 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,27 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 6,36 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 4,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,13 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, рірH-4), 3,56 (2H, с,  $CH_2C_6H_4CN$ ), 3,17 (1H, тт, J=12,0, 4,0 Гц, BzpipH-4), 3,04 (1H, т, J=12,0 Гц, 1H BzpipH-2, H-6), 2,85-2,74 (3H, м, 2H рірH-2, H-6, 1H BzpipH-2, H-6), 2,20 (2H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 2H рірH-2, H-6), 2,11-1,95 (4H, м, 2H рірH-3, H-5, 2H BzpipH-3, H-5), 1,80 (кв.д, J=12,5, 4,0 Гц, 2H BzpipH-3, H-5), 1,60 (2H, м, 2H рірH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ -102,6; m/z: 590 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 472: N-(6-(4-ціанфеноксипіридин-3-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 9,61 (1H, с, NH), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц, руH-6), 8,49 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руH-6), 8,42 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руH-4), 8,11 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руH-4), 7,89 (2H, дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,69 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,44 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,27 (2H, м, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,23 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4CN$ ), 7,06 (1H, д, J=8,5 Гц, N, O-руH-3), 4,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,96 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,17 (1H, м, BzpipH-4), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,84 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,10 (1H, д, J=12,0 Гц, 1H BzpipH-3, H-5), 1,99 (1H, д, J=11,5 Гц, 1H BzpipH-3, H-5), 1,82 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ -102,2; m/z: 586 [M+H]<sup>+</sup>.

Сполука 473: N-(6-(4-ацетилфеноксипіридин-3-іл)-6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 9,31 (1H, с, NH), 8,95 (1H, м, руH-6), 8,45 (1H, д, J=2,5 Гц, N, O-руH-6), 8,38 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц, N, O-руH-4), 8,14 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 8,02 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4Ac$ ), 7,89 (2H, дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,49 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,27 (2H, т, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,20 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4Ac$ ), 7,05 (1H, д, J=9,0 Гц, N, O-руH-3), 4,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,17 (1H, м, BzpipH-4), 3,06 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,60 (3H, с,  $COCH_3$ ), 2,10 (1H, д, J=12,5 Гц, 1H BzpipH-3, H-5), 2,01 (1H, д, J=12,5 Гц, 1H BzpipH-3, H-5), 1,82 (2H, қд, J=12,5, 4,0 Гц, 2H BzpipH-3, H-5); <sup>19</sup>F ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ -102,3; m/z: 603 [M+H]<sup>+</sup> (виявлено [M+H]<sup>+</sup>, 603,1689,  $C_{31}H_{27}FN_4O_6S$  розрахункове [M+H]<sup>+</sup> 603,1708).

Сполука 474: 6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(4-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 8,90 (1H, м, руH-6), 8,13 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц, руH-4), 7,91 (2H, дд, J=9,0, 5,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,66 (1H, д, J=8,0 Гц, руH-3), 7,29 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H  $C_6H_4F$ ), 7,24 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4OCH_3$ ), 6,88 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H  $C_6H_4OCH_3$ ), 6,31 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 4,85 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,16 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,02 (1H, м, рірH-4), 3,83 (3H, с,  $OCH_3$ ), 3,48 (2H, с,  $CH_2C_6H_4OCH_3$ ), 3,19 (1H, тт, J=12,0, 3,5 Гц, BzpipH-4), 3,07 (1H, т, J=12,0 Гц, 1H BzpipH-2, H-6),

2,90-2,77 (3H, м, 2H *pipH*-2, H-6, 1H *BzpipH*-2, H-6), 2,17 (2H, дд,  $J=11,5, 10,0$  Гц, 2H *pipH*-2, H-6), 2,03 (4H, м, 2H *pipH*-3, H-5, 2H *BzpipH*-3, H-5), 1,81 (2H, кв.д,  $J=12,5, 4,0$  Гц, 2H *BzpipH*-3, H-5), 1,60 (2H, м, 2H *pipH*-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -102,6;  $m/z$ : 595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Сполука 475: 6-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-карбоніл)-N-(1-(3-метоксибензил)піперидин-4-іл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, *pyH*-6), 8,11 (1H, дд,  $J=8,5, 2,0$  Гц, *pyH*-4), 7,88 (2H, дд,  $J=9,0, 5,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,62 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, *pyH*-3), 7,29-7,20 (3H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,91-6,88 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,79 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 6,35 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 4,83 (1H, м, 1H *BzpipH*-2, H-6), 4,12 (1H, м, 1H *BzpipH*-2, H-6), 4,03 (1H, м, *pipH*-4), 3,81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,49 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 3,16 (1H, тт,  $J=12,0, 3,5$  Гц, *BzpipH*-4), 3,04 (1H, т,  $J=11,5$  Гц, 1H *BzpipH*-2, H-6), 2,88-2,74 (3H, м, 2H *pipH*-2, H-6, 1H *BzpipH*-2, H-6), 2,16 (2H, т,  $J=11,5$  Гц, 2H *pipH*-2, H-6), 2,01 (4H, м, 2H *pipH*-3, H-5, 2H *BzpipH*-3, H-5), 1,78 (2H, кв.д,  $J=12,5, 4,5$  Гц, 2H *BzpipH*-3, H-5), 1,59 (2H, м, 2H *pipH*-3, H-5);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -102,6;  $m/z$ : 595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

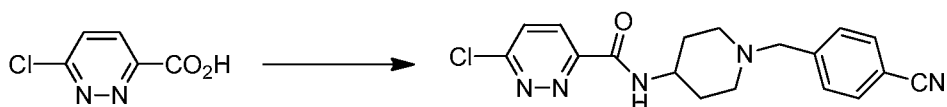
15 Сполука 476: N-(6-(4-ціанфенокси)піридин-3-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)нікотинамід.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,87 (1H, с, NH), 8,89 (1H, м, *pyH*-6), 8,54 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, N, O-*pyH*-6), 8,44 (1H, дд,  $J=9,0, 2,5$  Гц, N, O-*pyH*-4), 8,06 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, *pyH*-4), 7,68 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,35 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, *pyH*-3), 7,25 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,22 (2H, д,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ), 7,03 (2H, т,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,99 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, N, O-*pyH*-3), 3,83 (2H, м, 2H *piz*), 3,50 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,42, 3,41 (2H, 2д AB system,  $J=4,5$  Гц, 2H *piz*), 2,55, 2,53 (2H, 2д AB system,  $J=4,5$  Гц, 2H *piz*), 2,40, 2,38 (2H, 2д AB system,  $J=4,5$  Гц, 2H *piz*);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,2;  $m/z$ : 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Сполука 491: N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

Сполука 491 одержували наступним чином:

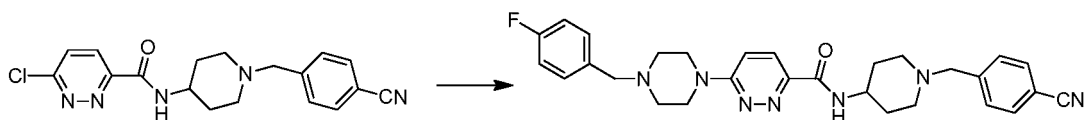
Стадія 1



30 6-Хлорпіридазин-3-карбонову кислоту (0,96 г, 6,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) і обробляли дигідрохлоридом 4-аміно-1-(4-ціанбензил)піперидину (1,79 г, 6,2 ммоль), НАТУ (2,37 г, 6,2 ммоль) і DIEA (3,6 мл, 3,3 екв.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 3 діб. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2 % метанолом у дихлорметані.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H, NH), 7,68 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,29 (м, 2H), 2,12 (м, 2H);  $m/z=356,05$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $m/z=354,11$  ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$

Стадія 2



40 Отриманий на стадії 1 продукт (109 мг, 0,306 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) і обробляли 4-фторбензилпіперазином (1,2 екв.), йодидом тетрабутиламонію (24 мг) і DBU (100 мкл). Потім, реакційну суміш нагрівали при 82 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували досуха й очищали методом кругової хроматографії на силікагелі, елюючи 5 % метанолом у дихлорметані з одержанням сполуки 491.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (дд,  $J=9,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H, NH), 7,58 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,26-7,30 (м, 2H), 6,92-7,02 (м, 3H), 3,97 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,52 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,54 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 1,97 (м, 2H);  $m/z=514,18$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

50 Для використання при синтезі сполуки 125 синтезували 1-(4-фторбензил)-2,2-диметилпіперазин. До розчину піперазин-2-ону (0,500 г, 5,00 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (50 мл) додавали тритилхлорид (1,533 г, 5,50 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого її розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Реакційну суміш промивали  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням 4-триметилпіперазин-2-ону у вигляді білої



піни, що використовували без додаткового очищення;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,48 (6H, д,  $J=7,5$  Гц, 6H тритил), 7,28 (6H, м, 6H тритил), 7,18 (3H, м, 3H тритил), 5,95 (1H, м, NH), 3,45 (2H, шир.с, 2H охорір), 3,06 (2H, с, 2H охорір), 2,46 (2H, шир.с, 2H охорір).

5 Суспензію 4-тритилпіперазин-2-ону (0,405 г, 1,18 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (11 мл) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , і додавали 4-фторбензилбромід (0,246 г, 0,16 мл, 1,30 ммоль, 1,1 екв.), а потім гідрид натрію (0,057 м 60 % суспензії в маслі, 1,42 ммоль, 1,2 екв.). Для сприяння розчиненню додавали диметилформамід (3 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 14 годин. Додатково додавали 4-фторбензилбромід (0,16 мл, 1,1 екв.) і гідрид натрію (0,057 г, 1,2 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин і при  $60^\circ\text{C}$  протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (10 $\rightarrow$ 30 % EtOAc у гексані, 0 $\rightarrow$ 15 хв, а потім 30 $\rightarrow$ 70 % EtOAc у гексані, 15 $\rightarrow$ 25 хв) одержували 4-тритилпіперазин-2-он у вигляді білої твердої речовини (0,374 г, 70 %);

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,48 (6H, д,  $J=7,5$  Гц,  $3\times 2\text{H C}_6\text{H}_5$ ), 7,28 (6H, т,  $J=7,5$  Гц,  $3\times 2\text{H C}_6\text{H}_5$ ), 7,23-7,15 (5H, м,  $3\times 1\text{H C}_6\text{H}_5$ , 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,01 (2H, т,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,78 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,31 (2H, т,  $J=5,5$  Гц, 2H охорір), 3,15 (2H, с, 2H охорір), 2,43 (2H, м, 2H охорір);  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

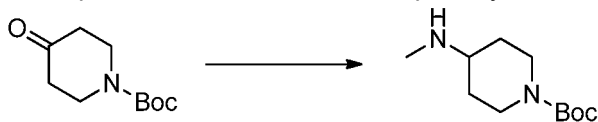
20 Розчин 4-тритилпіперазин-2-ону (0,165 г, 0,367 ммоль, 1,0 екв.) і ди-трет-бутилпіридину (0,097 мл, 0,440 ммоль, 1,2 екв.) у дихлорметані (3,5 мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . Додавали трифторметансульфонову кислоту (0,074 мл, 0,440 ммоль, 1,2 екв.), і перемішували реакційну суміш при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин, після чого додавали метилмагнійбромід (0,79 мл 1,4М розчину в толуолі, 1,100 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш залишали перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 годин і нагріватися до  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, після чого гасили додаванням  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 мл). Реакційну суміш розподіляли між  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл). Водну фазу екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2\times 50$  мл), об'єднані органічні фази сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), після чого концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (10 $\rightarrow$ 30 % EtOAc у гексані, 5 $\rightarrow$ 18 хв) одержували 1-(4-фторбензил)-2,2-диметил-4-тритилпіперазин (0,126 г, 74 %) у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 До розчину 1-(4-фторбензил)-2,2-диметил-4-тритилпіперазину (0,126 г, 0,272 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (3,0 мл) додавали хлороводень (0,27 мл 4М розчину в діоксані, 1,086 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додатково додавали хлороводень (0,27 мл 4М розчину в діоксані, 1,086 ммоль, 4,0 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2\times 10$  мл) з одержанням 1-(4-фторбензил)-2,2-диметилпіперазину у вигляді білої твердої речовини, яку сушили в умовах вакууму і використовували без додаткового очищення;

40  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,62 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,23 (2H, т,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,53 (2H, с, 2H piz), 3,44 (4H, м, 4H piz), 1,68 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $m/z$  223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез gem-диметил-сполуки також загалом описаний у документі Xiao, K-J.; Luo, J-M.; Ye, K-Y.; Wang, Y.; Huang, P-Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 3037-3040.

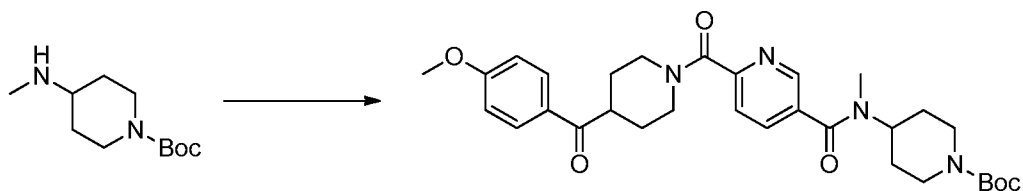
Синтез 1-трет-бутилоксикарбоніл-4-N-метиламінопіперидину



45 До розчину 1-трет-бутилоксикарбоніл-4-оксопіперидину (0,45 г, 2,26 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (20 мл) додавали метиламін (2,26 мл 2М розчину в тетрагідрофурані, 4,52 ммоль, 2,0 екв.). Після врівноважування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, додавали триацетоксиборгидрид натрію (0,72 г, 3,39 ммоль, 1,5 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали виннокислий калій-натрій (20 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 1 години, після чого додавали  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органічні фази екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2\times 100$  мл), об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням вказаного в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії;

55  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,03 (2H, м), 2,79 (2H, т,  $J=12,0$  Гц), 2,50 (1H, тт,  $J=12,0$ , 3,0 Гц), 2,43 (3H, с), 1,85 (2H, м), 1,47 (9H, с), 1,22 (2H, м);  $m/z$ : 215  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

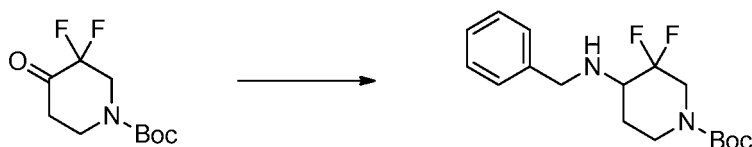
Сполучення 4-N-метилпіперидину



До суміші 1-трет-бутилоксикарбоніл-4-N-метиламінопіперидину (0,136 г, 0,636 ммоль, 1,0 екв.) і піридинкарбонової кислоти (0,231 г, 0,636 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (6 мл) додавали триетиламін (0,13 мл, 0,953 ммоль, 1,5 екв.), а потім HATU (0,214 г, 0,636 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого розподіляли між EtOAc (100 мл) і NaHCO<sub>3</sub>/водою (1/1, 100 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (100 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (0→10 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували продукт сполучення (0,215 г, 61 %) у вигляді білої піни;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (1H, с, руН-6), 7,92 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,80 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3 або руН-6), 7,67 (1H, д, J=9,0 Гц, руН-3 або руН-4), 6,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,63 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,23 (1H, м, pipH-4), 3,98 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, BzpipH-4), 3,25 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,97 (1H, м, 1H pipH-2, H-3, H-5, H-6), 2,82 (3H, шир.с, NCH<sub>3</sub>), 2,55 (1H, м, 1H pipH-2, H-3, H-5, H-6), 1,97 (1H, м, 1H pipH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,92-1,66 (9H, м, 9H pipH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,45 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>.

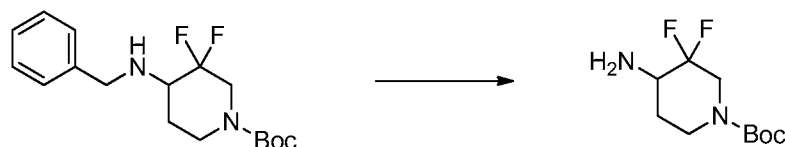
Синтез 1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-дифтор-4-амінопіперидину  
1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-дифтор-4-бензиламінопіперидин



До розчину 1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-дифтор-4-оксопіперидину (Synthonix, 0,100 г, 0,426 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,5 мл) додавали бензиламін (0,070 мл, 0,638 ммоль, 1,5 екв.), а потім ацетоксигідрід натрію (0,180 г, 0,851 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого додавали виннокислий калій-натрій (2 мл) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Водну фазу екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (30→70 % EtOAc у гексані) одержували вказану в заголовку сполуку (0,045 г, 32 %) у вигляді безбарвної олії;

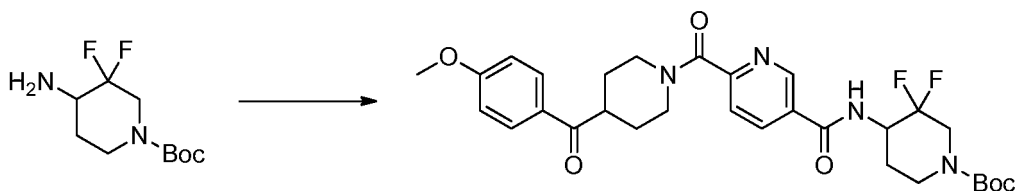
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (4H, м, 4H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,02 (1H, м), 3,92 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,76 (1H, м), 3,32 (1H, ддд, J=21,5, 14,0, 4,5 Гц), 3,11 (1H, м), 2,97 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,67-1,59 (1H, м), 1,46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -109,0 (дд, J=243,0, 115,5 Гц), -119,5 (д, J=251,0 Гц); m/z: 327 [M+H]<sup>+</sup>.

1-трет-Бутилокси-3,3-дифтор-4-амінопіперидин



До розчину бензиламінопіперидину (0,045 г, 0,138 ммоль) у етанолі (3,0 мл) додавали гідроксид паладію (приблизно 0,030 г). Посудину продували воднем, і перемішували реакційну суміш в атмосфері водню протягом 2 годин. Посудину продували азотом, реакційну суміш фільтрували через Celite®, елюючи 5 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×5 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, яку використовували без очищення.

Сполучення 3,3-дифтор-4-амінопіперидину з піридинкарбоновою кислотою

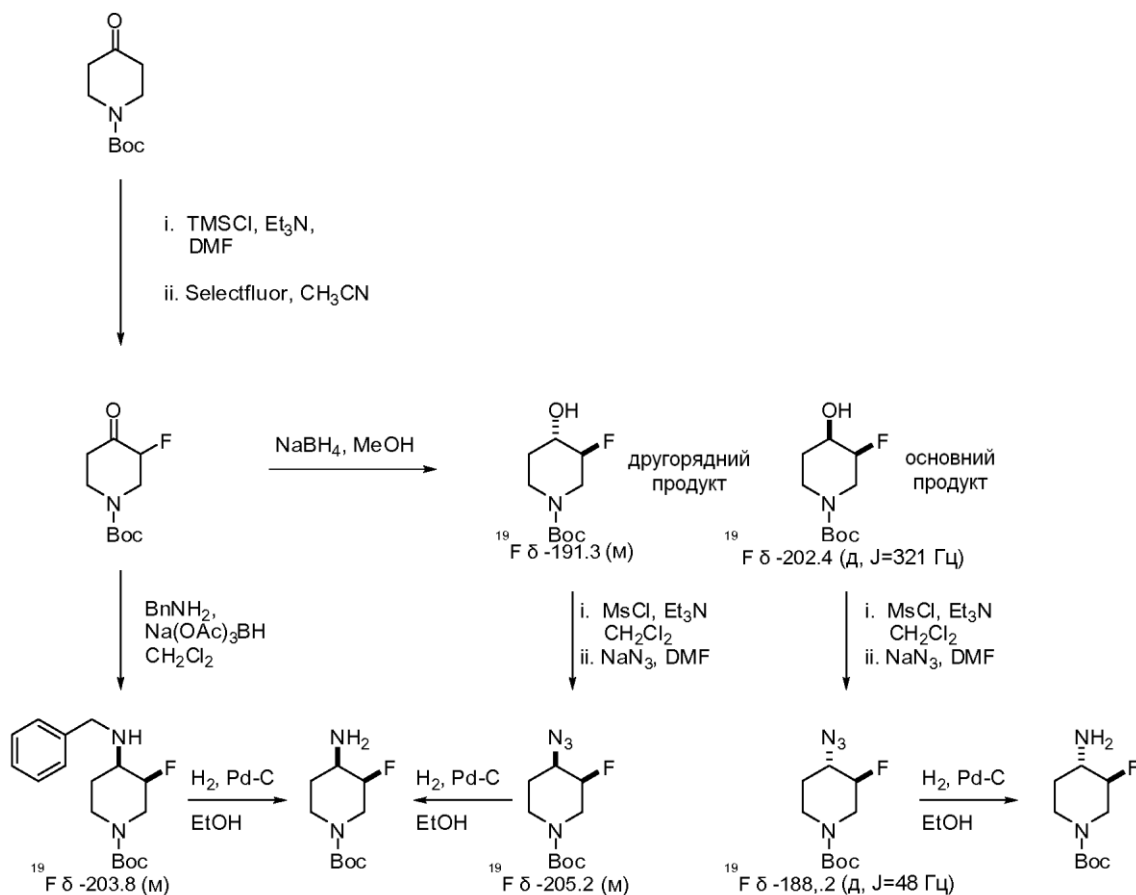


До розчину дифторапіперидину (0,035 г, 0,148 ммоль, 1,0 екв.) і піридинкарбонової кислоти (0,055 г, 0,148 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (1,5 мл) додавали триетиламін (0,031 мл, 0,222 ммоль, 1,5 екв.), а потім HATU (0,056 г, 0,148 ммоль, 1,0 екв.). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, після чого розподіляли між EtOAc (100 мл) і NaHCO<sub>3</sub>/водою (1/1, 100 мл). Органічні фази додатково промивали сольовим розчином (100 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), після чого сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в умовах зниженого тиску. Методом MPLC (0→10 % MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували діамід (0,057 г, 67 %) у вигляді білої піни;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (1H, с, руН-6), 8,17 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,60 (1H, д, J=8,5 Гц, руН-4), 7,07 (1H, м, NH), 6,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,66 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,55 (1H, м, 1H pipH-2), 4,42 (1H, м, 1H pipH-2), 4,19 (1H, м, pipH-4), 3,90 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, м, BzpipH-4), 3,24 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,05-2,87 (2H, м, pipH-6), 2,04-1,99 (2H, м, 2H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,67 (4H, м, 4H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 587 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (цис)- і (транс))-трет-бутил-4-аміно-3-фторпіперидин-1-карбоксилату

Для використання при синтезі різних описаних вище сполук, (цис)- і (транс))-трет-бутил-4-аміно-3-фторпіперидин-1-карбоксилат одержували, як описано на представленій нижче схемі:



#### Приклад 2 - Посилення активності AMPK

Сполуки були протестовані на їхню здатність активувати AMPK з використанням твердофазного імуоферментного аналізу. Реагенти і методики для вимірювання активації AMPK є добре відомими, і набори для тесту на активацію AMPK є комерційно доступними.

Значення  $EC_{50}$  для активації АМРК сполуками 1-498 представлені нижче в таблиці 2, де "А" відповідає менше ніж 0,5 мкМ; "В" відповідає 0,5-1 мкМ; "С" відповідає 1-5 мкМ; "D" відповідає 5-10 мкМ; і "Е" відповідає >10 мкМ:

Таблиця 2

Спол. №	АМРК $EC_{50}$
1	A
2	E
3	B
4	B
5	B
6	B
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	D
13	C
14	B
15	C
16	A
17	E
18	A
19	F
20	F
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	B
28	B
29	B
30	C
31	A
32	B
33	D
34	C
35	B
36	B
37	D
38	B
39	C
40	C
41	E
42	C
43	C
47	A
48	B
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A

Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
72	A
73	D
74	A
75	C
76	A
77	A
78	A
79	B
80	C
81	B
82	B
83	E
84	C
85	C
86	C
87	C
88	C
89	C
90	E
91	E
92	E
93	E
94	E
95	A
96	E
97	C
98	C
99	D
100	A
101	A
102	D
103	A
104	A
105	E
106	D
107	D
108	B
109	D
110	C

Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
111	С
112	С
113	С
114	С
115	Д
116	С
117	А
118	А
119	С
120	Е
121	С
122	А
123	А
124	А
125	А
126	А
127	А
128	А
129	А
130	А
131	А
132	А
133	А
134	А
135	А
136	А
137	А
138	А
139	А
140	А
141	В
142	А
143	А
144	В
145	А
146	А
147	А
149	В
150	А
151	А
152	А
153	С
154	А
155	А
156	А
157	А
158	А
159	С
160	А
161	А
162	А
163	А
164	В
165	А
166	А

Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
167	A
168	A
169	B
170	E
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	C
177	C
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	C
188	B
189	C
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	B
202	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
210	E
211	A
212	A
213	A
214	E
215	E
216	E
217	E
218	A
219	A
220	A
221	C

Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
222	С
223	С
224	А
225	А
226	А
227	А
228	А
229	С
230	В
231	А
232	А
233	А
234	А
235	А
236	А
237	С
238	С
239	С
240	А
241	А
242	А
243	А
244	Д
245	А
246	А
247	А
248	А
249	А
250	А
251	А
252	В
253	В
254	А
255	А
256	А
257	А
258	А
259	А
260	А
261	А
262	А
263	А
264	Д
265	С
266	А
267	А
268	А
269	А
270	А
271	А
272	А
273	А
274	Е
275	А
276	А



Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	A
285	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	A
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	B
308	A
309	A
310	A
311	A
312	A
313	A
314	E
315	A
316	A
317	A
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	B
331	A

Таблиця 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
332	A
333	A
334	A
335	E
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	A
343	A
344	A
345	A
346	A
347	A
348	A
349	A
350	A
351	A
352	A
353	A
354	A
355	E
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A
362	A
363	A
364	A
365	A
366	A
367	E
368	A
369	A
370	A
371	E
372	A
373	A
374	E
375	A
376	A
377	A
378	A
379	A
380	A
381	A
382	A
383	E
384	B
385	E
386	E

Таблица 2

Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
387	A
388	A
389	C
390	A
391	A
392	A
393	A
394	E
395	A
396	C
397	A
398	A
399	A
400	C
401	C
402	A
403	E
404	C
405	A
406	B
407	A
408	A
409	A
410	A
411	C
412	C
413	C
414	C
415	A
416	C
417	A
418	A
419	A
420	C
421	C
422	C
423	A
424	A
425	A
426	A
427	C
428	B
429	B
430	A
431	B
432	B
433	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	A
439	A
440	A
441	A

Таблиця 2

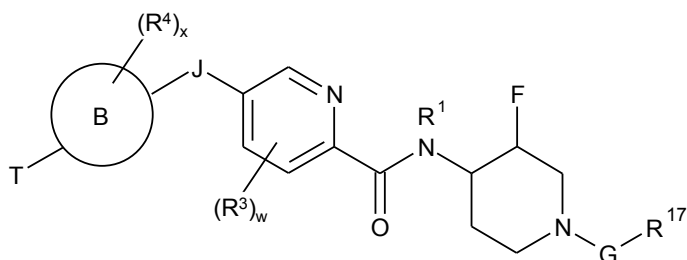
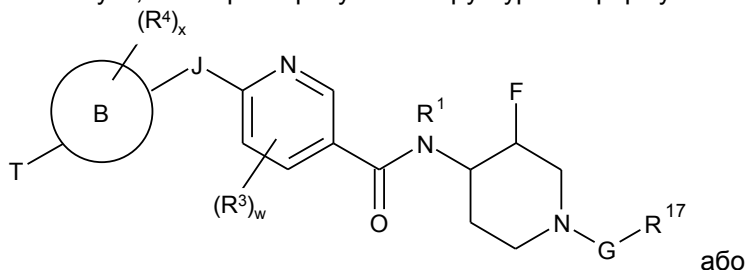
Спол. №	АМПК ЕС <sub>50</sub>
442	A
443	A
444	A
445	E
446	A
447	A
448	C
449	C
450	A
451	A
452	A
453	A
454	A
455	A
456	A
457	A
458	A
459	A
460	A
461	A
462	A
463	A
464	A
465	A
466	A
467	C
468	A
469	A
470	A
471	C
472	C
473	C
474	C
475	C
476	A
477	A
478	A
479	A
480	A
481	A
482	A
483	A
484	A
485	A
486	A
487	C
488	A
489	A
490	C
491	C
492	A
493	A
494	A
495	A
496	A

Таблиця 2

Спол. №	АМПК EC <sub>50</sub>
497	A
498	A

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка характеризується структурною формулою



або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват або гідрат, де:

R<sup>1</sup> являє собою H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл);

кожен R<sup>3</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN;

w дорівнює 0, 1, 2 або 3;

G являє собою -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -O-, -C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, одинарний зв'язок, -OCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH(COOMe)- або -CH(COOEt)-;

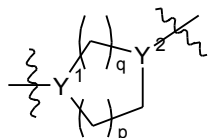
R<sup>17</sup> являє собою арил або гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN;

кожен R<sup>4</sup> незалежно вибирають з -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-L-R<sup>7</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-OR<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-C(O)R<sup>10</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -галогену, -NO<sub>2</sub> і -CN, і два R<sup>4</sup> на тому самому атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо;

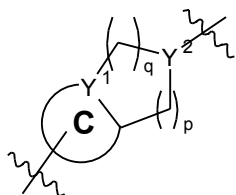
x дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

J відсутній або являє собою -C(O)-, -NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)- або -C(O)NR<sup>13</sup>-, де R<sup>13</sup> вибирають з -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)-, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) і -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл);

позначена "B" кільцева система відсутня або являє собою арилен, гетероарилен,

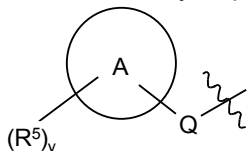


де кожний з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5



або 6, або , де  $Y^1$  являє собою N або C, і

- 5  $Y^2$  являє собою N, C або CH, за умови, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N, позначена "C" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен, р дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, q дорівнює 1, 2, 3 або 4, і сума р і q дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6;



Т являє собою

де Q являє собою одинарний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CHF-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(COOMe)-$ ,  $-CH(COOEt)-$ ,  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ ;

- 10 позначена "A" кільцева система являє собою гетероарил або арил;

кожен  $R^5$  незалежно вибирають з  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-NO_2$  і  $-CN$ ; і

у дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

- 15 де

кожен L незалежно вибирають з  $-NR^9C(O)O-$ ,  $-OC(O)NR^9-$ ,  $-NR^9C(O)-NR^9-$ ,  $-NR^9C(O)S-$ ,  $-SC(O)NR^9-$ ,  $-NR^9C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^9-$ ,  $-NR^9C(S)O-$ ,  $-OC(S)NR^9-$ ,  $-NR^9C(S)-NR^9-$ ,  $-NR^9C(S)S-$ ,  $-SC(S)NR^9-$ ,  $-NR^9C(S)-$ ,  $-C(S)NR^9-$ ,  $-SC(O)NR^9-$ ,  $-NR^9C(S)-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-OC(S)-$ ,  $-C(O)S-$ ,  $-SC(O)-$ ,  $-C(S)S-$ ,  $-SC(S)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-SC(O)O-$ ,  $-OC(O)S-$ ,  $-SC(S)O-$ ,  $-OC(S)S-$ ,  $-NR^9C(NR^2)NR^9-$ ,  $-NR^9SO_2-$ ,  $-SO_2NR^9-$  і  $-NR^9SO_2NR^9-$ ,

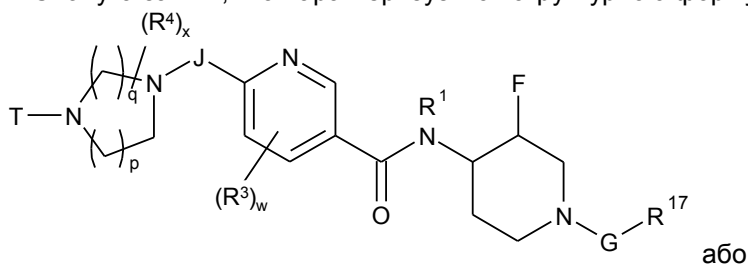
- 20

кожен  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-L$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-NR^9$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-O-(C_0-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_6\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})$ , і

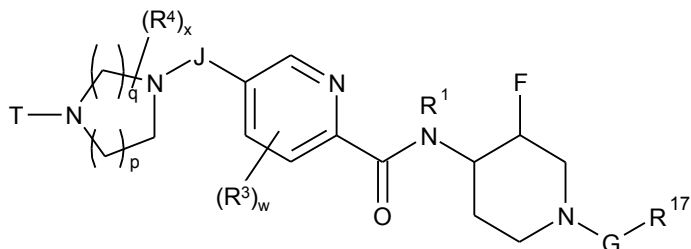
кожен  $R^9$  незалежно вибирають з H,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ .

- 25

2. Сполука за п. 1, яка характеризується структурною формулою



або

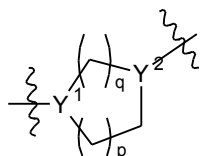


3. Сполука за п. 1 або 2, де x дорівнює 0.

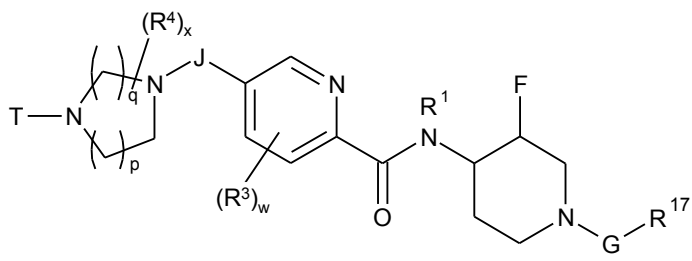
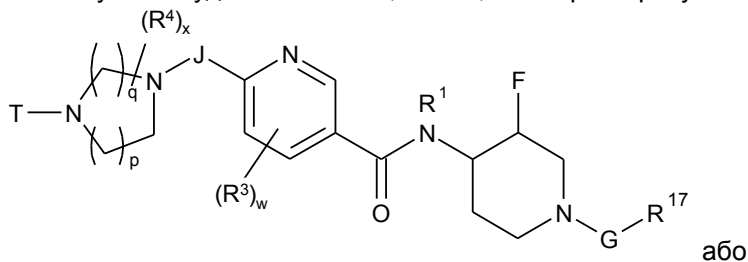
4. Сполука за п. 1, де позначена "B" кільцева система являє собою арилен або гетероарилен.

- 30

5. Сполука п. 1, де позначена "B" кільцева система являє собою

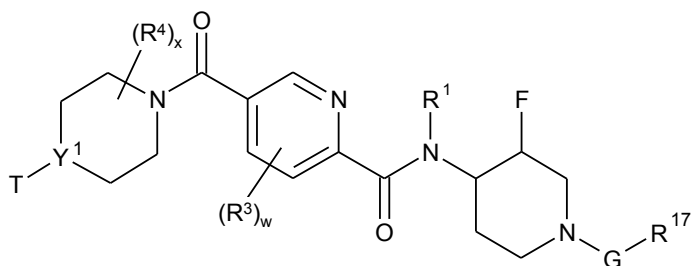
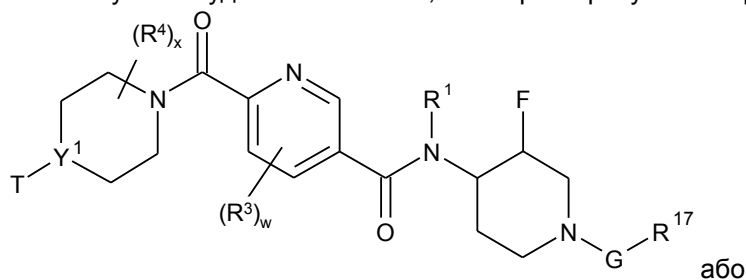


6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де J являє собою  $-NR^{13}$ - або  $-NR^{13}C(O)-$ .  
 7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де J являє собою  $-C(O)NR^{13}$ - або  $-C(O)-$ .  
 8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де J відсутній.  
 5 9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 і 6-8, яка характеризується структурною формулою

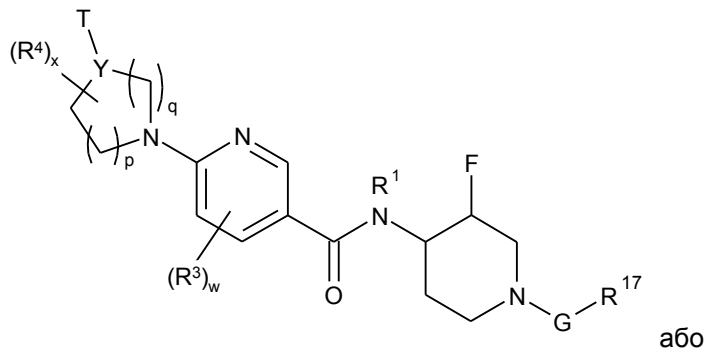


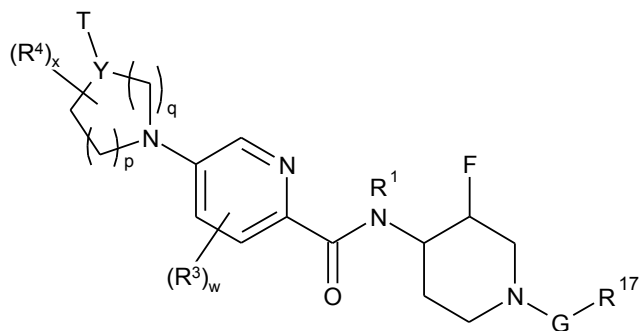
в якій Y являє собою N, C, CF або CH.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка характеризується структурною формулою



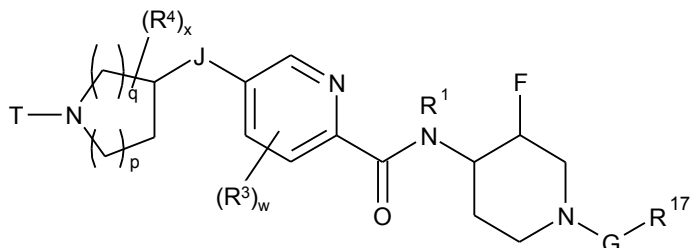
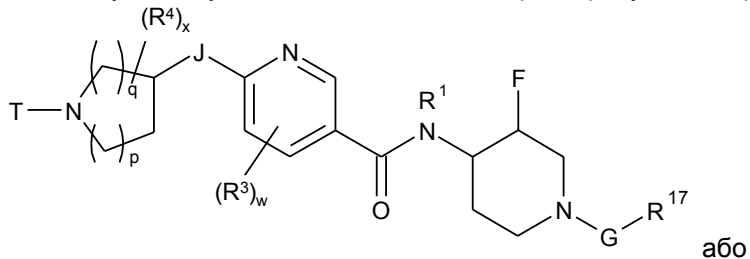
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка характеризується структурною формулою винаходу





у якій Y являє собою N, C, CF або CH.

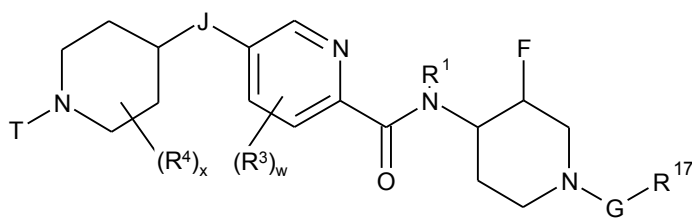
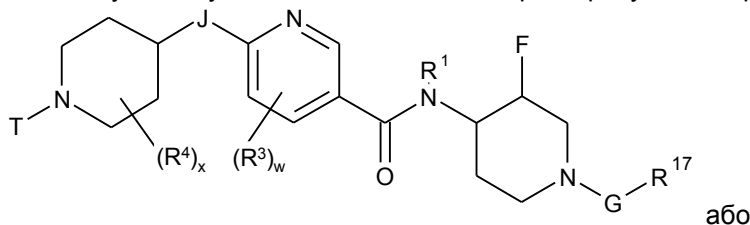
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка характеризується структурною формулою



5

у якій J відсутній або являє собою -NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)- або -C(O)NR<sup>13</sup>-.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка характеризується структурною формулою

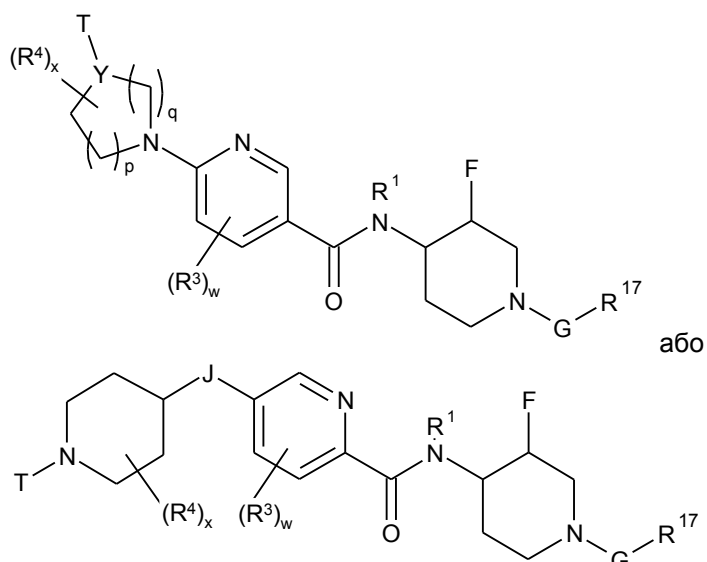


10

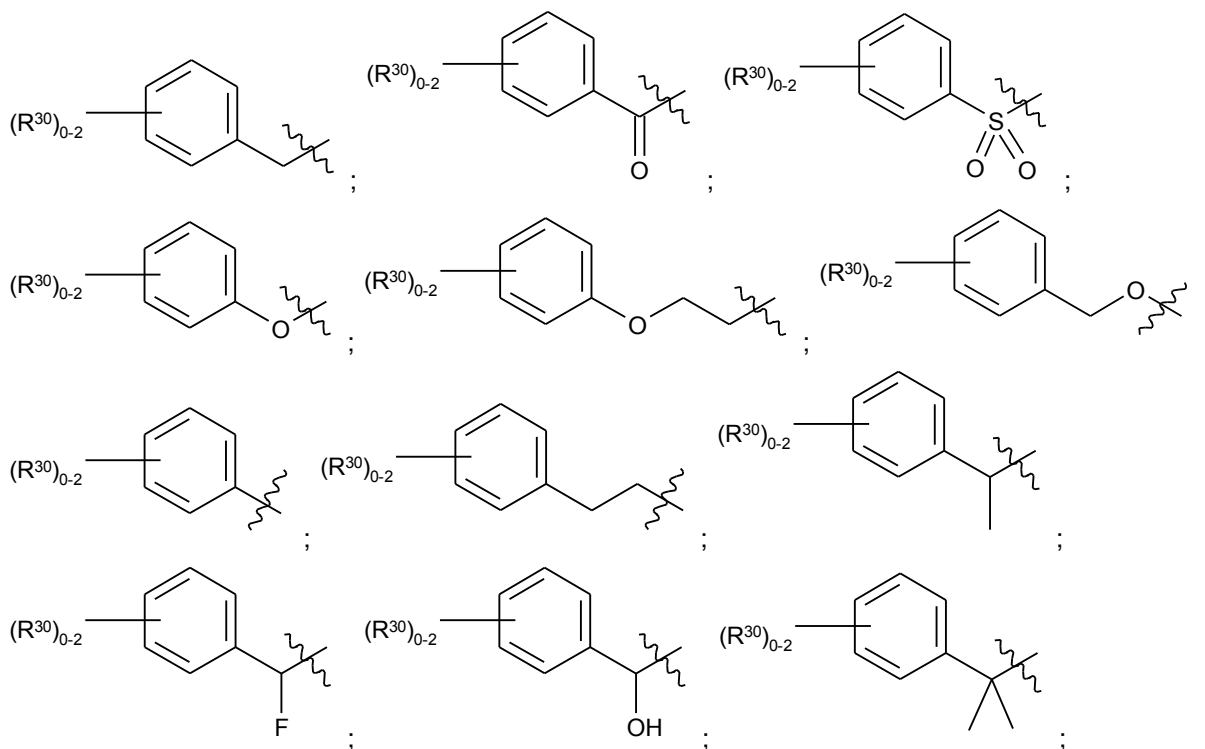
в якій J відсутній або являє собою -NR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>C(O)- або -C(O)NR<sup>13</sup>-.

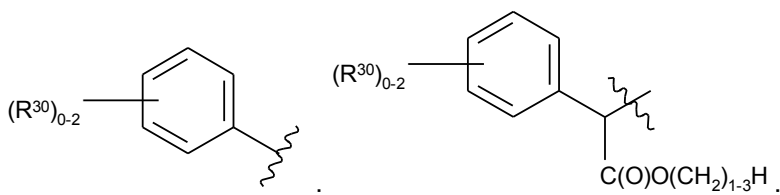
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка характеризується структурною формулою





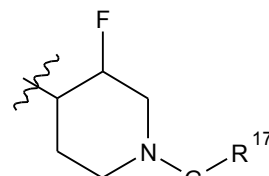
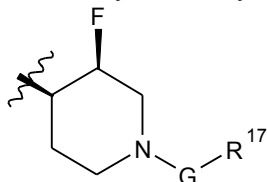
15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де кожний  $R^3$  незалежно вибирають із  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ ;
- кожний  $R^4$  незалежно вибирають із  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , -галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ , і два  $R^4$  на одному і тому ж атомі вуглецю необов'язково об'єднуються з утворенням оксо;
- кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і кожний  $R^9$  незалежно вибирають із  $-H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ .
16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $T$  являє собою





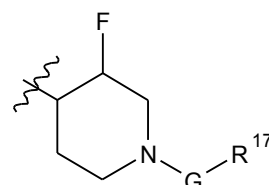
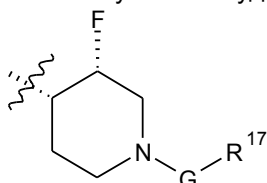
- 5 моноциклічний гетероциклоалкіл, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; моноциклічний гетероарил, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; або моноциклічний гетероарилметил, де гетероарил заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; де кожен  $R^{30}$  незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, NHCOалкілу, N(алкіл)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -SH, метилу, етилу, трифторметилу, метокси, етокси, трифторметокси, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -N<sub>3</sub>, -(NH)<sub>0-1</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, -(NH)<sub>0-1</sub>COR<sup>33</sup>, і ціано, де кожен  $R^{33}$  являє собою -незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де фрагмент



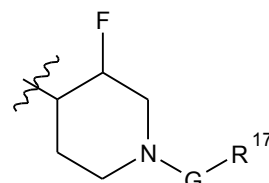
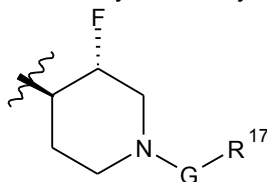
являє собою

10 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де фрагмент

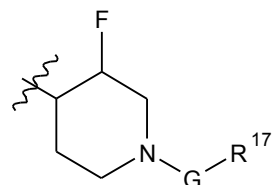


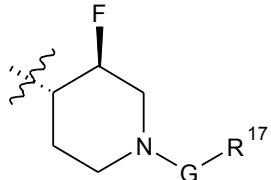
являє собою

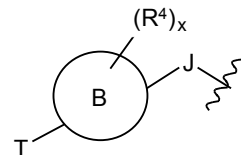
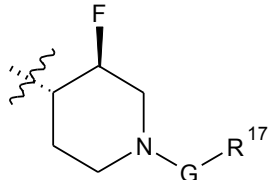
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де фрагмент

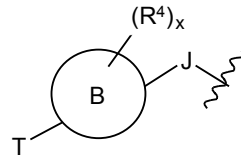


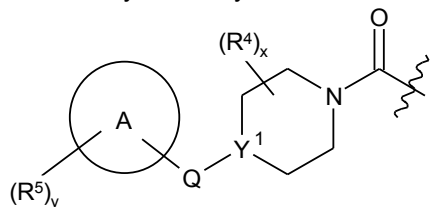
являє собою



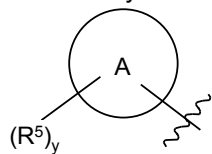
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де фрагмент  являє собою



21. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 і 15-20, де фрагмент  являє собою



5 22. Сполука за п. 21, де  $R^{17}$  являє собою феніл, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ , і фрагмент 

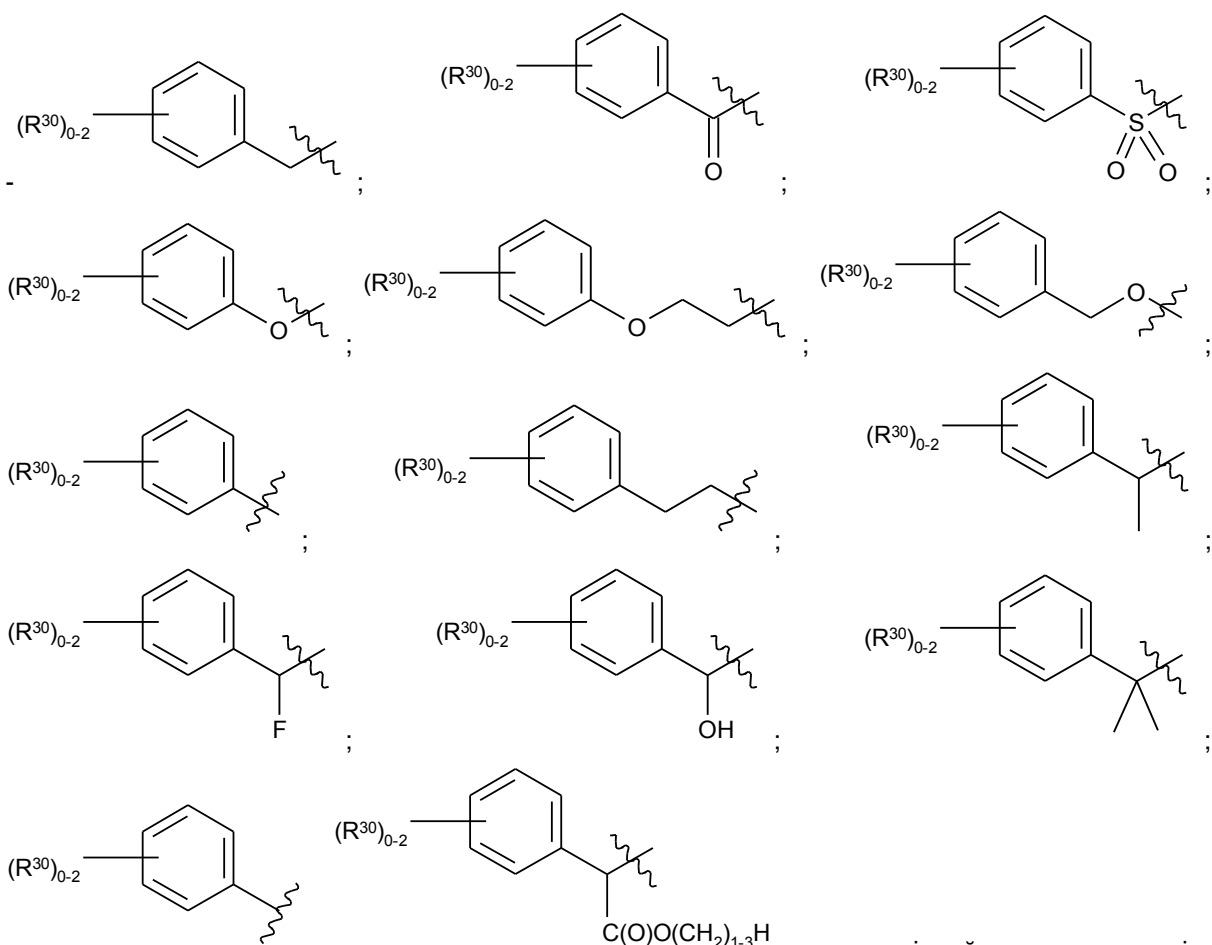


являє собою феніл, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ , де кожний  $R^{30}$  незалежно вибирають із галогену, незаміщеного  $-(C_1-C_6\text{алкокси})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$ ,  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$  або  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного (незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ ), і гетероарил, необов'язково заміщений (незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ ), де кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкіл}$ , незаміщений  $C_3-C_8\text{циклоалкіл}$  або  $C_3-C_8\text{гетероциклоалкіл}$ , необов'язково заміщений незаміщеним  $C_1-C_6\text{алкілом}$ .

10 23. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 і 16-22, де кожний  $R^5$  незалежно вибирають із  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-NO_2$  і  $-CN$ ;

15 кожний  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і кожний  $R^9$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ .

20 24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де фрагмент  $-G-R^{17}$  являє собою



5 заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ , моноциклічний гетероарил, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; моноциклічний гетероарилметил, де гетероарил заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; або моноциклічний гетероарилокси, де гетероарил заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ; де кожен  $R^{30}$  незалежно вибирають з галогену, незаміщеного  $-(C_1-C_6\text{алкокси})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$ ,  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$  і  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , де кожен  $R^{33}$  являє собою незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$  або  $C_1-C_6\text{галогеналкіл}$ .

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де  $R^{17}$  являє собою арил або гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із  $-(C_1-C_3\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_3\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-L-R^7$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-NR^8R^9$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-OR^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-C(O)R^{10}$ ,  $-(C_0-C_3\text{алкіл})-S(O)_{0-2}R^{10}$ , галогену,  $-NO_2$  і  $-CN$ ; кожен  $R^7$ ,  $R^8$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_1-C_2\text{галогеналкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-L$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-NR^9$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-O-(C_0-C_2\text{алкіл})$ ,  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-C(O)-(C_0-C_2\text{алкіл})$  і  $-(C_0-C_2\text{алкіл})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2\text{алкіл})$ , і кожен  $R^9$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $-(C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4\text{алкіл})$  і  $-C(O)O-(C_1-C_4\text{алкіл})$ .

26. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^1$  являє собою  $H$ .

27. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $w$  дорівнює 0.

28. Сполука за п. 1, де

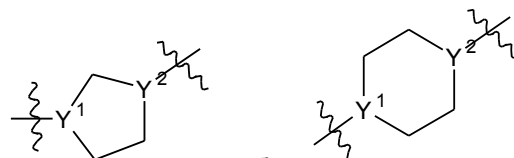
25  $G$  являє собою  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ ;

$R^{17}$  являє собою феніл, заміщений 0, 1 або 2  $R^{30}$ ;

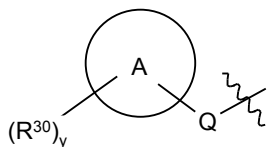
кожен з  $R^3$  незалежно вибирають з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, трифторметилу, пентафторетилу, ацетилу,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , метокси, етокси, трифторметокси,  $-SO_2Me$ , галогену,  $-NO_2$  або  $-CN$ ;

30  $w$  дорівнює 0 або 1;

$J$  відсутній або являє собою  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-NHC(O)-$  або  $-C(O)NH-$ ;

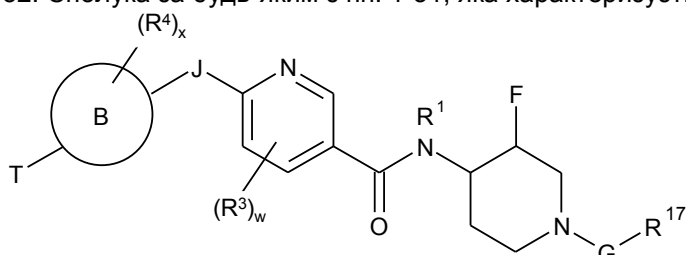


позначена "B" кільцева система являє собою  
кожен з  $Y^1$  або  $Y^2$  являє собою N, C або CH, при умові, що щонайменше один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою N;

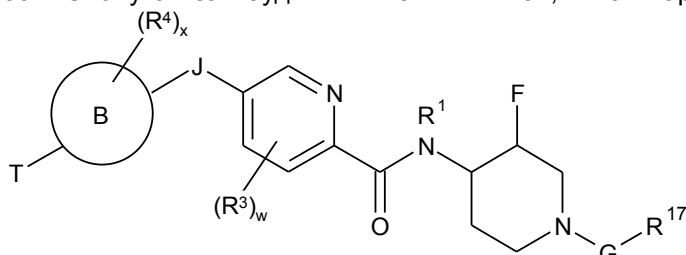


T являє собою  $(R^{30})_y$ , де

- 5 Q являє собою одинарний зв'язок,  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ ;  
позначена "A" кільцева система являє собою феніл, піридил, тієніл, фураніл або ізоксазоліл; і у дорівнює 0, 1, 2 або 3;  
де кожен  $R^{30}$  незалежно вибирають із галогену, незаміщеного  $-(C_1-C_6\text{алкокси})$ ,  $-(C_1-C_6\text{галогеналкокси})$ ,  $-SH$ ,  $-S(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $-N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SF_5$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $C(O)NH(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})$ ,  $C(O)N(\text{незаміщений } C_1-C_4\text{алкіл})_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $C(O)O(\text{незаміщений } C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$  і  $-(NH)_{0-1}COR^{33}$ , де кожен  $R^{33}$  являє собою (незаміщений  $C_1-C_6\text{алкіл}$ ) або  $(C_1-C_6\text{галогеналкіл})$ .
- 10 29. Сполука за п. 28, де  $R^{17}$  являє собою феніл, заміщений феніл.
- 15 30. Сполука за п. 28 або 29, де Q являє собою одинарний зв'язок і G являє собою  $-CH_2-$ .
31. Сполука за будь-яким з пп. 28-30, де J являє собою  $-C(O)-$ .
32. Сполука за будь-яким з пп. 1-31, яка характеризується структурною формулою

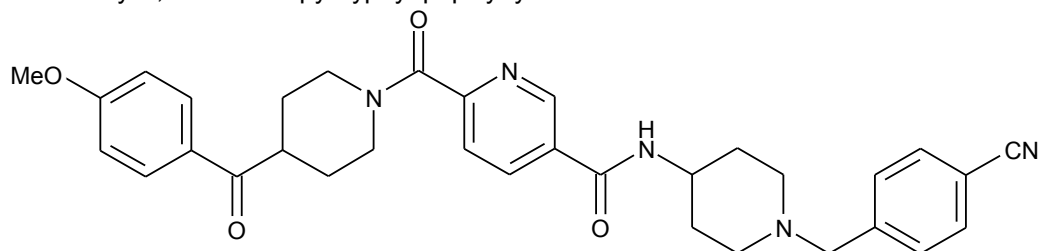


33. Сполука за будь-яким з пп. 1-31, яка характеризується структурною формулою



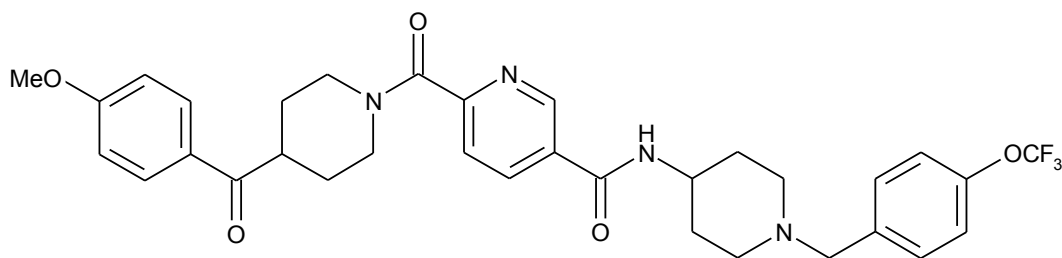
20

34. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 17-20, де сполука являє собою N-((транс)-1-(4-ціанобензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксифеноїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід; або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват або гідрат.
35. Сполука, яка має структурну формулу



25

або



або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват або гідрат.

36. Сполука за п. 1, де сполука являє собою

(цис-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-

карбоніл)піколінамід;

5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-(цис-3-фторпіперидин-4-іл)піколінамід;

N-(цис-3-фтор-1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-

карбоніл)піколінамід;

N-(цис-1-(4-хлорбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-фторбензил)піперазин-1-

карбоніл)піколінамід;

N-((транс)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)бензоїл)піперидин-1-

карбоніл)піколінамід;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-

(метилсульфоніл)бензоїл)піперидин-1-карбоніл)піколінамід;

N-((транс)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-5-(4-(4-(метилсульфоніл)фенокси)піперидин-

1-карбоніл)піколінамід;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-5-(4-(4-

(метилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)піколінамід;

N-(1-(4-ціанбензил)піперидин-4-іл)-5-((транс)-4-(4-ціанфенокси)-3-фторпіперидин-1-

карбоніл)піколінамід;

N-((транс)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-

метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(піролідин-1-іл)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-

1-карбоніл)нікотинамід;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-ізопропоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((транс)-1-(4-ціан-3-фторбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((3S,4R)-3-фтор-1-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-

метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід;

N-((3S,4R)-3-фтор-1-((2-метилтіазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-

метоксибензоїл)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід;

N-(1-(3-фтор-4-метоксибензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-(піролідин-1-іл)бензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((транс)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-

(трифторметилсульфоніл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)нікотинамід;

N-((3R,4R)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((3S,4S)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((цис)-1-(4-ціанбензил)-3-фторпіперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-1-

карбоніл)нікотинамід;

N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)піперидин-4-іл)-6-(4-(4-метоксибензоїл)піперидин-

1-карбоніл)нікотинамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват або гідрат.

37. Фармацевтична композиція, яка містить:

щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач; і

сполуку за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль, або її сольват або гідрат.

38. Спосіб активації метаболічного шляху АМРК, збільшення окислення жирних кислот, зниження концентрації глікогену, посилення засвоєння глюкози, позитивної регуляції функції керамідази або зниження концентрації кераміду у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятної солі, або її сольвату або гідрату, або ефективної кількості композиції за п. 37.
39. Спосіб лікування або зменшення інтенсивності порушення у суб'єкта, де порушення вибирають із групи, яка складається з діабету II типу, атеросклерозу, непереносимості фізичного навантаження, синдрому хронічної втоми, м'язової слабкості, міоклонії, міоклонічної епілепсії, синдрому Кірнса-Сейра, синдрому Лі, синдрому мітохондріальної енцефаломіопатії з лактацидозом і інсультподібними епізодами (MELAS), інсультподібних епізодів, гіпоксичних станів, стенокардії, коронарної ішемії і органного ушкодження на фоні закупорювання коронарної судини, переміжної кульгавості, мультиінфарктної деменції, інфаркту міокарда, інсульту, висотної хвороби і серцевої недостатності, включаючи хронічну серцеву недостатність, м'язової дистрофії Дюшенна, м'язової дистрофії Беккера або атаксії Фрідрейха, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятної солі, або її сольвату або гідрату, або ефективної кількості композиції за п. 37.
40. Спосіб збільшення метаболічної ефективності, оксидативної ємності, витривалості, аеробного навантаження волокон, збільшення ефективності фізичних вправ, витривалості при фізичних вправах і/або спортивної підготовки або будь-якого їх поєднання у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятної солі, або її сольвату або гідрату, або ефективної кількості композиції за п. 37.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябо

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601