



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

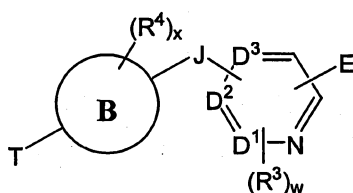
(11) 
1-0020558

(51)⁷ **C07D 213/82, A61K 31/4427, 31/501, (13) B**
31/5377, A61P 3/10, 9/10, C07D 295/04,
401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12,
471/10

(21) 1-2013-00610 (22) 29.07.2011
(86) PCT/US2011/046019 29.07.2011 (87) WO2012/016217 02.02.2012
(30) 61/368,928 29.07.2010 US
(45) 25.03.2019 372 (43) 27.05.2013 302
(73) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, CA 94080, United States of America
(72) GOFF, Dane (US), PAYAN, Donald (US), SINGH, Rajinder (US), SHAW, Simon
(US), CARROLL, David (US), HITOSHI, Yasumichi (JP)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT DỊ VÒNG HOẠT HÓA PROTEIN KINAZA ĐƯỢC HOẠT HOÁ BẰNG 5' ADENOSIN MONOPHOSPHAT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridin được thể cũng như dược phẩm chứa hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



trong đó E, J, T, hệ vòng được ký hiệu bằng "B", T, R³, R⁴, w và x là như được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây hoạt hóa quá trình protein kinaza được hoạt hóa bằng 5' adenosin monophosphat (AMPK), và có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn và tình trạng liên quan đến quá trình chuyển hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất pyridin được thế nhất định và các dược phẩm chứa chúng để điều trị và phòng ngừa các rối loạn chuyển hóa như bệnh tiểu đường typ II, chứng xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza được hoạt hóa bằng 5' adenosin monophosphat (AMPK) được chứng minh một cách rõ ràng là chất cảm biến và chất điều hòa quan trọng của quá trình cân bằng nội môi năng lượng tế bào. Là một enzym đa cơ chất, AMPK điều hòa rất nhiều quá trình chuyển hóa như quá trình vận chuyển glucoza, quá trình thủy phân glucoza và quá trình chuyển hóa lipit. Nó hoạt động như là chất cảm biến của quá trình cân bằng nội môi năng lượng tế bào và được hoạt hóa đáp ứng lại các hormon nhất định và sự co cơ cũng như các tín hiệu stress chuyển hóa nội bào như hoạt động thể dục, chứng thiếu máu cục bộ, sự giảm oxy huyết và tình trạng thiếu dinh dưỡng. Khi được hoạt hóa, AMPK mở các quá trình giải hóa (như quá trình oxy hóa axit béo và thủy phân glucoza) và đóng các quá trình tiêu thụ ATP (như sự tạo mỡ). Việc hoạt hóa quá trình AMPK làm cải thiện tính nhạy cảm với insulin bằng cách trực tiếp kích thích sự hấp thu glucoza trong các tế bào tạo mỡ và cơ và bằng cách gia tăng sự oxy hóa axit béo trong gan và cơ, nhờ đó làm giảm nồng độ axit béo tuần hoàn và giảm hàm lượng triglycerit nội bào. Hơn nữa, việc hoạt hóa quá trình AMPK cũng làm giảm nồng độ glycogen bằng cách giảm hoạt tính của glycogen synthaza. Việc hoạt hóa quá trình AMPK cũng đóng vai trò bảo vệ chống lại bệnh viêm và chứng xơ vữa động mạch. Nó ngăn chặn sự biểu hiện của các phân tử dính bám trong các tế bào nội mô mạch và sự tạo ra xytokin từ các đại thực bào, nhờ đó ức chế các quá trình viêm xảy ra trong các giai đoạn đầu của chứng xơ vữa động mạch.

Tài liệu: "I.J. Fairlamb et al., Dalton Transactions, 8, 859-65 (2007)" mô tả phương pháp alkoxy- và amidocarbonyl hóa các aryl và heteroaryl halogenua.

Tài liệu: "Z. Guo et al., Tetrahedron Letters, 42, 1843-45 (2001)" mô tả phương pháp amit hóa dieste và monoeste.

Công bố đơn quốc tế số WO 2005/014571 mô tả một loạt hợp chất piperidin được thể làm phối tử thụ thể histamin H₃, để điều trị các bệnh về thần kinh.

Bằng sáng chế châu Âu số EP 1 932 834 mô tả một loạt hợp chất 1,4-dicarboxylamit thơm được định nghĩa chung và việc sử dụng chúng để điều trị bệnh ung thư.

Bằng sáng chế châu Âu số EP 1 669 350 mô tả một loạt dẫn xuất piperidin làm chất đối kháng thụ thể histamin-H₃ và việc sử dụng chúng trong các bệnh về chuyển hóa, tuần hoàn và thần kinh.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/026204 mô tả một loạt dẫn xuất 2-heteroarylaminopyrimidin làm chất ức chế kinaza.

Tài liệu: “G.G. Wu et al., Organic Letters, 1, 745-77 (1999)” mô tả phối tử 2,2-bipyridinyl dùng trong quá trình cacbonyl hóa chọn lọc vùng được xúc tác bởi paladi.

Đăng ký tóm tắt hóa học số 548781-51-7, 548781-09-5, 548779-43-7, 548468-29-7, 548456-28-6, 548451-66-7, 548550-29-5, 548437-90-7, 547724-15-2, 547712-96-0, 546118-92-7, 546092-83-5, 546092-74-4 và 546082-00-2 là số truy cập danh mục Ambinter cho hợp chất 1,1'-(2,5-pyridindylcacbonyl)bispiperazin.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/132136 mô tả một loạt hợp chất piperidinylcarboxamit và ứng dụng của chúng trong việc điều trị các rối loạn và tình trạng liên quan đến quá trình chuyển hóa.

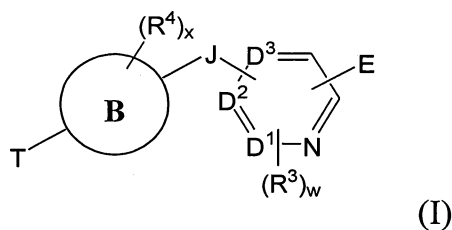
Bằng sáng chế Mỹ số US 2010/0190802 mô tả một loạt hợp chất pyridincarboxamit và ứng dụng của chúng trong việc điều trị các rối loạn và tình trạng liên quan đến quá trình chuyển hóa.

Cần có các hợp chất và dược phẩm để điều trị các tình trạng bệnh lý trong đó sự hoạt hóa AMPK là hữu ích, như bệnh tiểu đường typ II, chứng xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra hợp chất và dược phẩm để điều trị các tình trạng bệnh lý trong đó sự hoạt hóa AMPK là hữu ích.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



và các muối được dụng, các tiền được chất và các *N*-oxit của chúng (và các solvat và các hydrat của chúng), trong đó

0 hoặc 1 trong số D^1 , D^2 và D^3 là N, và các nhóm còn lại trong số này độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ;

E là $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$ hoặc $-NR^1C(O)R^2$, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, hoặc R^1 là H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và R^2 là $-C(O)Hca$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Cak$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Hca$;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

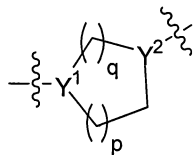
w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai R^4 trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, và hai R^4 trên các nguyên tử cacbon khác nhau tùy ý kết hợp để tạo thành cầu $-(C_0-C_4 \text{ alkylene})-$;

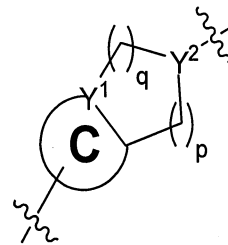
x bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

J là nhóm không có mặt hoặc $-C(O)-$, $-NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$ hoặc $-C(O)NR^{13}-$, trong đó R^{13} được chọn từ $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ và $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là hệ không có mặt, arylen, heteroarylen,

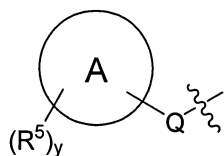


, trong đó mỗi nhóm trong số Y^1 và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N, p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2,



3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, hoặc , trong đó Y^1 là N hoặc C và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là arylen hoặc heteroarylen, p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

T là H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-R^{23}$ trong đó R^{23} là Het hoặc Ar và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liên kế của alkyl tùy ý được thay thế bằng -O- hoặc -S-, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$ hoặc



Q là $-O-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$, $-S(O)_2-$, $-L-$ hoặc $(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$, trong đó mỗi nguyên tử cacbon của $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc hai R^{16} ;

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là heteroaryl, aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Ar}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Het}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Cak}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Hca}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và -CN; và

y bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó

mỗi L độc lập được chọn từ $-NR^9C(O)O-$, $-OC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-NR^9-$,
 $-NR^9C(O)S-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-$, $-C(O)-NR^9-$, $-NR^9C(S)O-$,
 $-OC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-NR^9-$, $-NR^9C(S)S-$, $-SC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$,
 $-C(S)NR^9-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)O$, $-OC(O)-$,
 $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-OC(O)O-$,
 $-SC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-SC(S)O-$, $-OC(S)S-$, $-NR^9C(NR^2)NR^9-$,
 $-NR^9SO_2-$, $-SO_2NR^9-$ và $-NR^9SO_2NR^9-$,

mỗi R^6 , R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$,
 $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^9-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$,

mỗi R^9 độc lập được chọn từ $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ và
 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

mỗi Ar là aryl được thể tùy ý,

mỗi Het là heteroaryl được thể tùy ý,

mỗi Cak là xycloalkyl được thể tùy ý,

mỗi Hca là heteroxycloalkyl được thể tùy ý, và

mỗi alkyl được thể tùy ý.

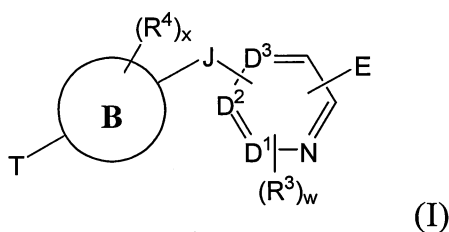
Ngoài ra sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm. Ví dụ về các dược phẩm này bao gồm các dược phẩm chứa ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng; và hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất hoặc *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat) được bộc lộ ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để điều biến quá trình chuyển hóa ở đối tượng. Do đó, sáng chế còn đề cập các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị các rối loạn chuyển hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để điều biến quá trình chuyển hóa sphingolipit, ví dụ điều biến quá trình truyền tín hiệu xeromit ở đối tượng. Theo một khía cạnh, việc điều biến quá trình chuyển hóa sphingolipit bao gồm điều biến hoạt tính của xeramidaza, ví dụ bằng cách điều hòa ngược chức năng của xeramidaza. Do đó, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn có liên quan đến xeromit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức cấu trúc (I):



và các muối được dụng, các tiền dược chất và các N-oxit của chúng (và các solvat và các hydrat của chúng), trong đó

0 hoặc 1 trong số các nhóm D^1 , D^2 và D^3 là N, và các nhóm còn lại độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ;

E là $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$ hoặc $-NR^1C(O)R^2$, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, hoặc R^1 là H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và R^2 là $-C(O)Hca$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-O-Ar$, $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-O-Het$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Cak$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Hca$;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

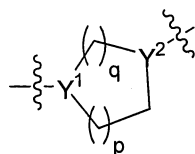
mỗi R^4 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6$

alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halogen, -NO₂ và -CN, và hai R⁴ trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, và hai R⁴ trên các nguyên tử cacbon khác nhau tùy ý kết hợp để tạo thành cầu -(C₀-C₄ alkylen)- ;

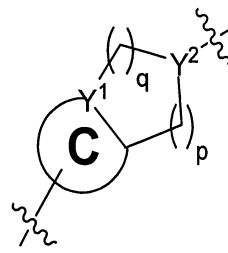
x bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

J là nhóm không có mặt, -C(O)-, -NR¹³-, -NR¹³C(O)- hoặc -C(O)NR¹³-, trong đó R¹³ được chọn từ -H, -(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-(C₁-C₄ alkyl) và -C(O)O-(C₁-C₄ alkyl);

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là hệ không có mặt, arylen, heteroarylen,

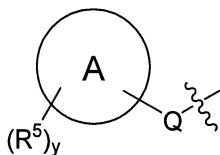


, trong đó mỗi nhóm trong số Y¹ và Y² là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y¹ và Y² là N; p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2,



3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, hoặc , trong đó Y¹ là N hoặc C và Y² là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y¹ và Y² là N, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là arylen hoặc heteroarylen, p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

T là H, -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-R²³ trong đó R²³ là Het hoặc Ar và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liên kề của alkyl tùy ý được thay thế bằng -O- hoặc -S-, -(C₀-C₆ alkyl)-L-R⁷, -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁸R⁹, -(C₀-C₆ alkyl)-OR¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)R¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰ hoặc



Q là -O-(C₀-C₃ alkyl)-, -S(O)₂-, -L- hoặc (C₀-C₃ alkyl)-, trong đó mỗi nguyên tử cacbon của -(C₀-C₃ alkyl)- tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc hai R¹⁶;

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là heteroaryl, aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$; và

y bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó

mỗi L độc lập được chọn từ $-NR^9C(O)O-$, $-OC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-NR^9-$, $-NR^9C(O)S-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-$, $-C(O)-NR^9-$, $-NR^9C(S)O-$, $-OC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-NR^9-$, $-NR^9C(S)S-$, $-SC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$, $-C(S)NR^9-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)O$, $-OC(O)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-OC(O)O-$, $-SC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-SC(S)O-$, $-OC(S)S-$, $-NR^9C(NR^2)NR^9-$, $-NR^9SO_2-$, $-SO_2NR^9-$ và $-NR^9SO_2NR^9-$,

mỗi R^6 , R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^9-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$,

mỗi R^9 độc lập được chọn từ -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ và $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

mỗi Ar là aryl tùy ý được thế,

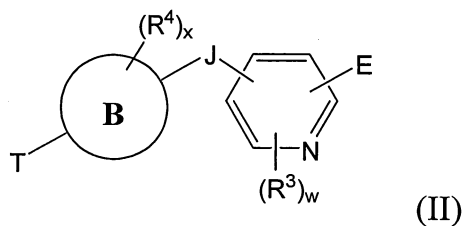
mỗi Het là heteroaryl tùy ý được thế,

mỗi Cak là xycloalkyl tùy ý được thế,

mỗi Hca là heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và

mỗi alkyl tùy ý được thế.

Trong số các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (II):



và các muối được dụng, các tiền dược chất và các N-oxit của chúng (và các solvat và các hydrat của chúng), trong đó

E là $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, hoặc R^1 là H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và R^2 là $-C(O)Hca$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Cak$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Hca$;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

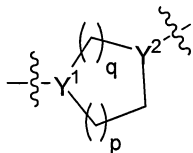
w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Cak$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-Hca$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai R^4 trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo;

x bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

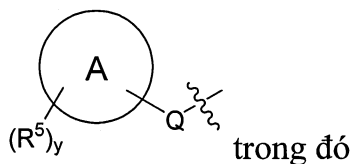
J là nhóm không có mặt, $-C(O)-$, $-NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$ hoặc $-C(O)NR^{13}-$, trong đó R^{13} được chọn từ $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ và $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là hệ không có mặt, arylen, heteroarylen,



hoặc , trong đó mỗi nhóm trong số Y^1 và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N; p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

T là H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-R^{23}$ trong đó R^{23} là Het hoặc Ar và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liên kề của alkyl tùy ý được thay thế bằng -O- hoặc -S-, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$ hoặc



trong đó

Q là $-O-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$, $-S(O)_2-$, -L- hoặc $(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$, trong đó mỗi nguyên tử cacbon của $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc hai R^{16} ;

hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là heteroaryl, aryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Ar}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Het}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Cak}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-\text{Hca}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-\text{NO}_2$ và $-\text{CN}$; và y bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

trong đó

mỗi L độc lập được chọn từ $-NR^9C(O)O-$, $-OC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-NR^9-$, $-NR^9C(O)S-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)-$, $-C(O)-NR^9-$, $-NR^9C(S)O-$, $-OC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-NR^9-$, $-NR^9C(S)S-$, $-SC(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$, $-C(S)NR^9-$, $-SC(O)NR^9-$, $-NR^9C(S)-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-OC(O)O-$,

-SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR²)NR⁹-,
 -NR⁹SO₂-, -SO₂NR⁹- và -NR⁹SO₂NR⁹-,

mỗi R⁶, R⁷, R⁸ và R¹⁰ độc lập được chọn từ H, -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-Ar, -(C₀-C₆ alkyl)-Het, -(C₀-C₆ alkyl)-Cak, -(C₀-C₆ alkyl)-Hca, -(C₀-C₆ alkyl)-L-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁹-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-O-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl) và -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkyl),

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ -H, -(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-(C₁-C₄ alkyl) và -C(O)O-(C₁-C₄ alkyl),

mỗi Ar là aryl tùy ý được thế,

mỗi Het là heteroaryl tùy ý được thế,

mỗi Cak là xycloalkyl tùy ý được thế,

mỗi Hca là heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và

mỗi alkyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế, hợp chất này không là các hợp chất sau đây:

5-(4-(4-xyanobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit;

N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit;

N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit

(S)-5-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)pyrolidin-3-yl)picolinamit;

(S)-5-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(pyridin-4-ylmetyl)pyrolidin-3-yl)picolinamit;

(S)-5-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)pyrolidin-3-yl)picolinamit;

N-(1-(4-clobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit; hoặc

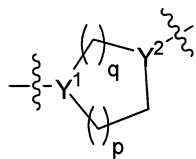
5-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)benzyl)pyrrolidin-3-yl)picolinamit.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất không là các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế PCT/US10/22411 nộp ngày 28/1/2010 của Darwish et al., đơn này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

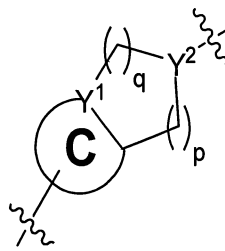
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, D^1 , D^2 và D^3 độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo các phương án nhất định khác, D^1 là N và D^2 và D^3 độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo các phương án khác, D^2 là N và D^1 và D^3 độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo các phương án khác, D^3 là N và D^1 và D^2 độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 .

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, J là -C(O)-, -NR¹³-, -NR¹³C(O)- hoặc -C(O)NR¹³-, trong đó R¹³ được chọn từ -H, -(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-(C₁-C₄ alkyl) và -C(O)O-(C₁-C₄ alkyl). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây, R¹³ là H. Theo các phương án khác, R¹³ là (C₁-C₄ alkyl) không được thế. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây, J là -C(O)-. Theo các phương án khác, J là -NR¹³- (ví dụ, -NH-). Theo các phương án khác nữa, J là -NR¹³C(O)- (ví dụ, -NHC(O)-). Theo các phương án khác, J là -C(O)NR¹³- (ví dụ, -C(O)NH-). Theo các phương án khác nữa, J là nhóm không có mặt.

Trong các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "B" là hệ không có mặt, arylen,



heteroarylen, , trong đó mỗi nhóm trong số Y¹ và Y² là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y¹ và Y² là N; p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1,

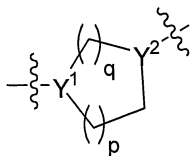


2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, , trong đó Y^1 là N hoặc C và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là arylene hoặc heteroarylene, p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, (ví dụ, các hợp chất được mô tả dưới đây liên quan đến công thức cấu trúc (IV)), hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là arylene hoặc heteroarylene. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là arylene (ví dụ, phenylen như 1,4-phenylen). Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là heteroarylene (ví dụ, 1H-pyrazolylen, 1H-1,2,3-triazolylen, pyridylen, furanylen hoặc thienylen). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là arylene hoặc heteroarylene một vòng.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là hệ không có mặt.

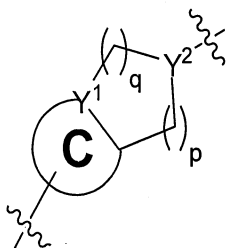
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là



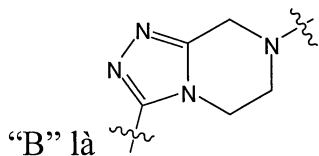
, trong đó mỗi nhóm trong số Y^1 và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N; p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Ví dụ, theo các phương án nhất định, Y^1 là N và Y^2 là C hoặc CH. (Nếu Y^1 hoặc Y^2 là C thì nó được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .) Theo các phương án khác, Y^1 là C hoặc CH và Y^2 là N. Theo các phương án khác, Y^1 là CF và Y^2 là N. Theo các phương án khác, mỗi Y^1 và Y^2 là N. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, p bằng 1 và q bằng 2. Ví dụ, theo một phương án, hệ vòng được biểu thị bằng

ký hiệu “B” là piperidin liên kết với gốc T qua nguyên tử nitơ của nó. Theo phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là piperidin liên kết với gốc J qua nguyên tử nitơ piperidin của nó. Theo phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là piperazin. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế và (II) như được mô tả trên đây, p bằng 1 và q bằng 1. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là pyrrolidin, ví dụ, được liên kết với gốc J qua nguyên tử nitơ pyrrolidin của nó. Theo các phương án khác nữa của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, p bằng 0 và q bằng 1. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là azetidin, ví dụ, được liên kết với gốc J qua nguyên tử nitơ azetidin của nó.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là

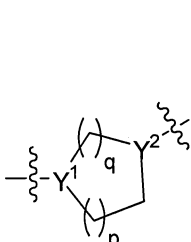
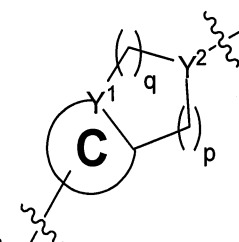


, trong đó Y^1 là N hoặc C và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là arylen hoặc heteroarylen, p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q bằng 1, 2, 3 hoặc 4, và p cộng q bằng 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Ví dụ, theo các phương án nhất định, Y^1 là N và Y^2 là C hoặc CH. (Nếu Y^2 là C thì nó có thể được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .) Theo các phương án khác, Y^1 là C và Y^2 là N. Theo các phương án khác, mỗi Y^1 và Y^2 là N. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, p bằng 1 và q bằng 2. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế như được mô tả trên đây, p bằng 1 và q bằng 1. Heteroarylen có thể là, ví dụ, pyridin, pyrazin, pyrimidin, triazin, pyrrol, pyrazol, imidazol, hoặc triazol. Theo một ví dụ, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu



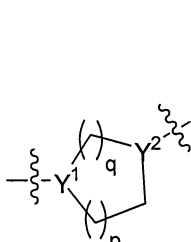
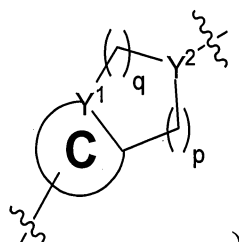
Trong các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, x là số nhóm thế trên hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, x bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Ví dụ, theo các phương án nhất định, x bằng 0. Theo các phương án khác, x có thể bằng 1 hoặc 2.

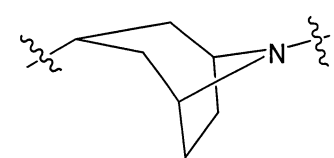
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây (ví dụ, khi hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu

“B” là  hoặc , hai nhóm R⁴ kết hợp để tạo thành oxo.

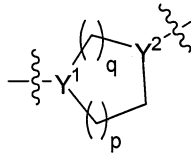
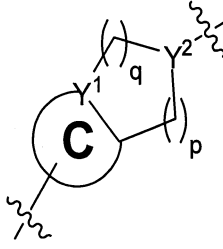
Oxo này có thể được liên kết, ví dụ ở vị trí alpha, với nguyên tử nitơ của hệ vòng. Theo các phương án khác, hai nhóm R⁴ không kết hợp để tạo thành oxo.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây (ví dụ, khi hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu

“B” là  hoặc , hai nhóm R⁴ trên các nguyên tử cacbon khác nhau kết hợp tạo thành cầu -(C₀-C₄ alkylen)-. Cầu alkylen có thể tạo thành hệ hai vòng, ví dụ, hệ [3.2.1], hệ [3.2.0], hệ [3.1.0], hệ [2.2.2], hệ [2.2.1], hệ [2.1.1], hệ [2.2.0] hoặc hệ [2.1.0]. Ví dụ, theo một phương án, hệ vòng được biểu thị bằng ký

hiệu “B” được thể bằng các nhóm R⁴ để tạo thành . Theo các phương án nhất định, cầu -(C₀-C₄ alkylen)- không được thể. Theo các phương án khác, cầu này chỉ được thể bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây (ví dụ, khi hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu

“B” là  hoặc , hai gốc R^4 (ví dụ, trên cùng nguyên tử cacbon) là (C₁-C₄ alkyl) (ví dụ, metyl), như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, nếu x bằng 4 thì không phải tất cả bốn nhóm R^4 đều là (C₁-C₆ alkyl).

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, mỗi R^4 độc lập được chọn từ -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl) (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), -(C₀-C₆ alkyl)-L- R^7 , -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁸R⁹, -(C₀-C₆ alkyl)-OR¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)R¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halogen, -NO₂ và -CN, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-L-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁹(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-O-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl) và -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkyl), và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, theo một phương án, mỗi R^4 là -(C₁-C₃ alkyl), -(C₁-C₃ haloalkyl), -(C₀-C₃ alkyl)-L- R^7 , -(C₀-C₃ alkyl)-NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ alkyl)-OR¹⁰, -(C₀-C₃ alkyl)-C(O)R¹⁰, -(C₀-C₃ alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halogen, -NO₂ và -CN, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, -(C₁-C₂ alkyl), -(C₁-C₂ haloalkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-L-(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-NR⁹(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-O-(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-C(O)-(C₀-C₂ alkyl) và -(C₀-C₂ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂ alkyl), và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, mỗi R^4 độc lập là halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -N₃, -SF₅, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀.

$_1\text{COR}^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), trong đó mỗi R^{33} là ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), ($\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl($\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl không được thế) hoặc ($\text{C}_3\text{-C}_8$ heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), và hai R_4 tùy ý cùng nhau tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, mỗi R^4 độc lập là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafluoetyl, axetyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-\text{SO}_2\text{Me}$, -halogen, $-\text{NO}_2$ hoặc $-\text{CN}$, và hai R_4 tùy ý cùng nhau tạo thành oxo.

Trong các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, E là $-\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ hoặc $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, hoặc R^1 là H, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$; và R^2 là $-\text{C}(\text{O})\text{Hca}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Ar}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Het}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Cak}$ hoặc $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Hca}$. Theo các phương án nhất định, E là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$. Theo các phương án khác, E là $-\text{NR}^1\text{R}^2$. Theo các phương án khác, E là $-\text{R}^2$. Theo các phương án khác nữa, E là $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây, R^1 là H, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$; và R^2 là $-\text{C}(\text{O})\text{Hca}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Ar}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Het}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Cak}$ hoặc $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-Hca}$. Trong các hợp chất có công thức cấu trúc (I) nhất định như được mô tả trên đây, R^1 là H. Theo các phương án khác, R^1 là ($\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$), ví dụ metyl, etyl, n-propyl hoặc isopropyl. Theo các phương án khác nữa, R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, ví dụ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}t\text{-butyl}$. Theo các phương án nhất định, không có alkyl nào của R^1 được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, alkyl bất kỳ của R^1 không được thế.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây, R^2 là $-\text{Hca}$. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroxycloalkyl một vòng tùy ý được thế. Ví dụ, gốc R^2 tùy ý được thế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-(\text{azetidiny})$ tùy ý được thế, $-(\text{pyrrolidiny})$ tùy ý được thế, $-(\text{piperidiny})$ tùy ý được thế, $-(\text{piperazin})$ tùy ý được thế hoặc $-(\text{azepany})$ tùy ý được thế. Ví dụ, theo một phương án, R^2 có thể là $-(\text{piperidiny})$ tùy ý được thế hoặc $-(\text{pyrrolidiny})$ tùy ý được thế. Theo một phương án, R^2 là $-(\text{piperidiny})$ tùy ý được

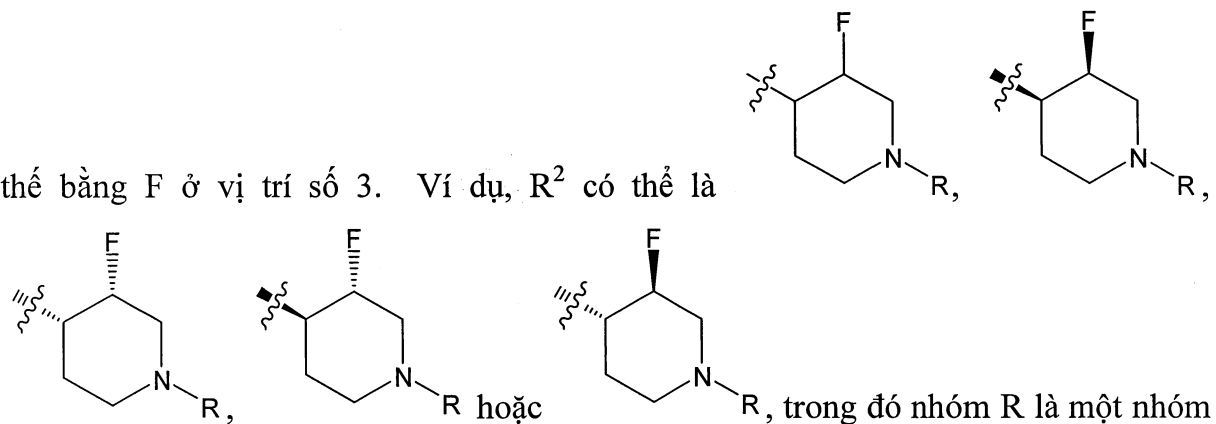
thể). Theo phương án khác, R^2 là -(pyrrolidinyl tùy ý được thế). Theo phương án khác, R^2 là -(piperazinyl tùy ý được thế).

Theo các phương án cụ thể nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế và (II) như được mô tả trên đây, R^2 là -(azetidin-3-yl tùy ý được thế), -(piperidin-4-yl tùy ý được thế), -(piperazin-4-yl tùy ý được thế), -(pyrrolidin-3-yl tùy ý được thế) hoặc -(azepan-4-yl tùy ý được thế). Ví dụ, theo một phương án, R^2 là -(piperidin-4-yl tùy ý được thế). Theo phương án khác, R^2 là -(pyrrolidin-3-yl tùy ý được thế). Theo phương án khác, R^2 là -(piperazin-4-yl tùy ý được thế).

Theo các phương án cụ thể nhất định, nếu R^2 là -(piperidin-4-yl tùy ý được thế) thì nó không được thế ở vị trí số 2 và 3.

Theo các phương án khác, nếu R^2 là -(piperidin-4-yl tùy ý được thế) thì nó được

thế bằng F ở vị trí số 3. Ví dụ, R^2 có thể là



thể nữa, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Các hợp chất này có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu một chất đồng phân không đối quang và/hoặc một chất đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, ở dạng hợp chất cis hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, các gốc R^2 azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl và azepanyl được mô tả trên đây được thế, ví dụ, ở vị trí số 1 của chúng. Theo các phương án nhất định, chúng có thể được thế ở vị trí số 4 (ví dụ, khi là piperidin-1-yl) hoặc vị trí số 3 (ví dụ, khi là pyrrolidin-5-yl). Ví dụ, theo một phương

án, R^2 được thế (ví dụ, ở vị trí số 1) bằng $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Ar}$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Het}$, ví dụ $-(C_0-C_3 \text{ alkyl không được thế})-\text{Ar}$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl không được thế})-\text{Het}$. Ví dụ, theo một phương án cụ thể, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng benzyl tùy ý được thế hoặc phenyl tùy ý được thế. Theo phương án khác, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng benzyl được thế bằng nhóm rút electron; hoặc phenyl được thế bằng nhóm rút electron. Ví dụ, benzyl hoặc phenyl có thể được thế bằng nhóm rút electron được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, $-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ alkyl})(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(O)_2O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, SF_5 , NO_2 và $-C(O)-Hca$ trong đó Hca chứa nguyên tử nitơ mà $-C(O)-$ liên kết, trong đó không có nhóm nào trong số alkyl, floalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo các phương án khác, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1) bằng benzyl không được thế hoặc phenyl không được thế. Theo các phương án khác, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$, $\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{Ar}$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Ar}$.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng pyridinylmetyl được thế tùy ý, furanylmetyl được thế tùy ý, thienylmetyl được thế tùy ý, oxazolylmetyl được thế tùy ý, hoặc imidazolylmetyl được thế tùy ý. Ví dụ, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl có thể được thế bằng pyridinylmetyl không được thế, furanylmetyl không được thế, thienylmetyl không được thế, oxazolylmetyl không được thế, hoặc imidazolylmetyl không được thế. Theo các phương án khác, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny hoặc azepanyl có thể được thế bằng pyridinylmetyl, furanylmetyl, thienylmetyl, oxazolylmetyl hoặc imidazolylmetyl được thế bằng nhóm rút electron như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-\text{L}-\text{Ar}$ hoặc

-L-Het, trong đó Ar và Het có thể là, ví dụ, như được mô tả trên đây liên quan đến $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Ar}$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Het}$. Theo một phương án, L là $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^0-$, như $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế như được mô tả trên đây, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Ar}$ hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, trong đó Ar và Het có thể là, ví dụ, như được mô tả trên đây liên quan đến $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Ar}$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Het}$. Theo một phương án, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$; theo phương án khác, nó được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Het}$ hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Ar}$. Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng benzoyl tùy ý được thế (ví dụ, được thế bằng nhóm rút electron như được mô tả trên đây); hoặc bằng nicotiny, isonicotiny hoặc picoliny tùy ý được thế (ví dụ, tùy ý được thế bằng nhóm rút electron như được mô tả trên đây). Theo các phương án khác, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng benzoyl không được thế; hoặc nicotinoyl, isonicotinoyl hoặc picolinoyl không được thế.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) theo sáng chế và (II) như được mô tả trên đây, gốc R^2 azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl hoặc azepanyl được thế (ví dụ, ở vị trí số 1 của nó) bằng $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-\text{Cak}$, ví dụ $-(C_0-C_3 \text{ alkyl không được thế})-\text{Cak}$ (ví dụ, $-\text{CH}_2-\text{Cak}$) hoặc $-\text{C}(\text{O})-\text{Cak}$.

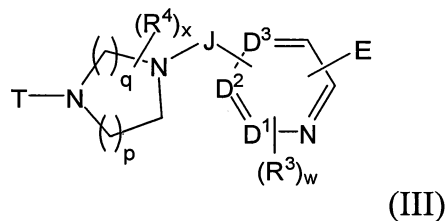
Theo một phương án, R^2 không là heteroxycloalkyl được thế oxo. Theo phương án khác, R^2 không là heteroxycloalkyl được thế tetrametyl.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$), R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca. Trong các phương án này, Hca có thể là, ví dụ, piperidiny được thế tùy ý, pyrrolidiny được thế tùy ý, hoặc piperazinyl được thế tùy ý. Nếu R^1 và R^2 cùng nhau tạo thành Hca thì nó có thể được xác định và được thế như được mô tả trên đây cho R^2 trong đó nó là Hca.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-R^2$, hoặc $-NR^1R^2$), R^2 là $-C(O)Hca$. Theo các phương án nhất định này, Hca được liên kết với $-C(O)-$ qua nguyên tử nitơ. Theo các phương án nhất định khác, Hca có thể được liên kết với $-C(O)-$ qua nguyên tử cacbon. Hca có thể được xác định và được thế, ví dụ, như được mô tả trên đây liên quan đến R^2 khi nó là Hca.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-R^2$, $-NR^1R^2$ hoặc $-C(O)NR^1R^2$), R^2 là $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$. Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^2 là Ar, trong đó Ar có thể là, ví dụ, một vòng, như phenyl tùy ý được thế. Theo các phương án khác, R^2 là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-(\text{phenyl tùy ý được thế})$, ví dụ benzyl tùy ý được thế. Theo các phương án khác, R^2 là Het, trong đó Het này có thể là, ví dụ, một vòng, như pyridinyl tùy ý được thế hoặc 1H-pyrazolyl tùy ý được thế. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1R^2$), R^2 là $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Cak$, trong đó Cak có thể là, ví dụ, một vòng, như xyclohexyl tùy ý được thế. Aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl của R^2 có thể được thế, ví dụ, như được mô tả trên đây liên quan đến R^2 khi nó là Hca. Ví dụ, theo các phương án nhất định, aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl của R^2 được thế bằng $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$, được thế như được mô tả trên đây. Theo các phương án khác, aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl của R^2 được thế bằng $-O-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$ hoặc $-O-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$. Theo các phương án khác, aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl của R^2 được thế bằng heteroxycloalkyl tùy ý được thế, như morpholin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, hoặc pyrrolidin-1-yl. Hệ vòng của gốc R^2 có thể được thế ở vị trí bất kỳ. Ví dụ, theo các phương án nhất định, vòng của gốc R^2 một vòng được thế ở vị trí số 4, tính từ vị trí liên kết với pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm, hoặc nguyên tử nitơ hoặc cacbonyl của gốc E. Theo các phương án khác, vòng của gốc R^2 một vòng được thế ở vị trí số 3, tính từ vị trí liên kết với pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm, hoặc nguyên tử nitơ hoặc cacbonyl của gốc E.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (III):



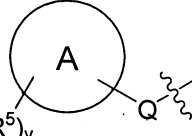
trong đó E là $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$ hoặc $-NR^1C(O)R^2$, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, hoặc R^1 là H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$; và R^2 là $-C(O)Hca$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Ar$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Het$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Cak$ hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Hca$. Tất cả các biến số khác là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I) và (II). Theo các phương án nhất định này, E là R^2 , $-NR^1R^2$ hoặc $-NR^1C(O)R^2$. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (III), J là $-C(O)-$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I)-(III) như được mô tả trên đây, (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1R^2$), khi R^2 là Hca (ví dụ, pyrrolidin hoặc piperidin) thì nó được thế bằng ít nhất một nguyên tử flo, và tùy ý được thế tiếp, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (III) (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1R^2$), khi R^2 là Hca (ví dụ, pyrrolidin hoặc piperazin) thì nó được thế (ví dụ, ở nguyên tử nitơ) bằng $-C(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-C(O)-Cak$, $-CH_2-Cak$, $-CH(CH_3)-R^{22}$, $-C(CH_3)_2-R^{22}$, $-CH(C(O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl}))Het$, trong đó R^{22} là Ar hoặc Het, và tùy ý được thế tiếp, ví dụ, như được mô tả dưới đây.

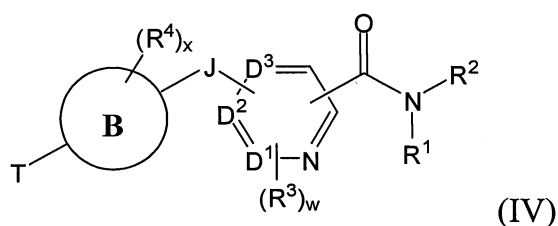
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I)-(III) như được mô tả trên đây, (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1R^2$), R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca, như được mô tả dưới đây. Ví dụ, R^1 và R^2 có thể cùng nhau tạo thành piperazin tùy ý được thế hoặc pyrrolidin tùy ý được thế, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành heteroxycloalkyl vòng spiro tùy ý được thế (ví dụ, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl), như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I)-(III) như được mô tả trên đây, (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1Hca$), T là H, $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ hoặc $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (III) (ví dụ, các hợp chất trong

đó E là $-C(O)NR^1Hca$), T là $-C(CH_3)_2Ar$, $-CH_2-Het$, $-Het$, $-CH_2-Cak$ hoặc Hca , ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức

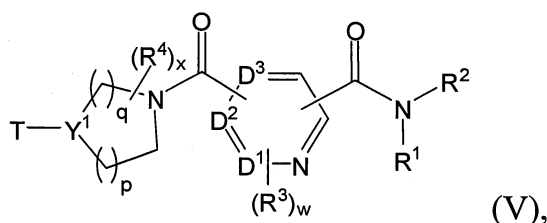
cấu trúc (III) (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1Hca$), T là $(R^5)_y$ , trong đó Q là $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$, ví dụ, như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (IV):



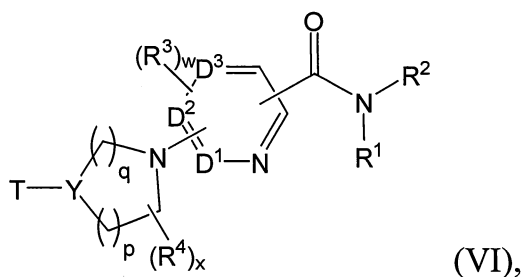
trong đó J là nhóm không có mặt, $-NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$ hoặc $-C(O)NR^{13}-$; và hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là arylen, heteroarylen, hoặc không có mặt, và tất cả các biến số khác là như được mô tả liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(III). Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (IV) như được mô tả trên đây, J là nhóm không có mặt. Theo các phương án khác, J là $-NR^{13}-$, như $-NH-$. Theo các phương án khác, J là $-NR^{13}C(O)-$, như $-NHC(O)-$. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là arylen, như phenylen); hoặc heteroarylen, như 1H-pyrazolylen, 1H-1,2,3-triazolylen), với các ví dụ cụ thể được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là hệ không có mặt, với các ví dụ cụ thể được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (IV), (ví dụ, các hợp chất trong đó E là $-C(O)NR^1R^2$), R^2 là Hca, như piperidiny, với các ví dụ cụ thể được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất công thức cấu trúc (V):



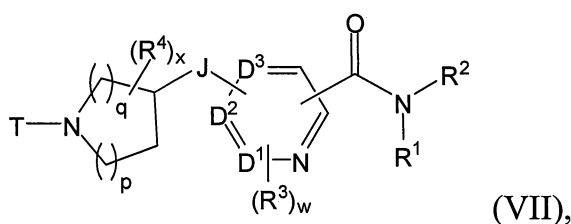
trong đó các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(III). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (V), R^2 là Hca (ví dụ, pyrrolidin hoặc piperidin), ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (IV), R^2 là Cak, như xyclohexyl, ví dụ, như được mô tả dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (VI):



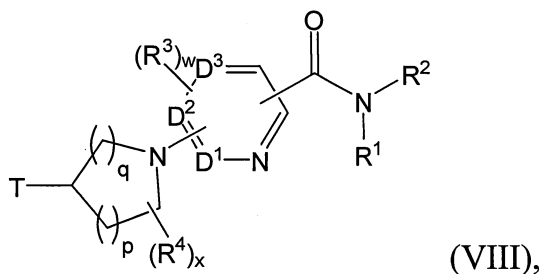
trong đó Y là N, C, CF hoặc CH, và tất cả các biến số khác là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(III). Ví dụ, theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CF hoặc CH. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VI), p bằng 1 và q bằng 2. Theo các phương án khác (ví dụ, khi Y là C, CF hoặc CH), q bằng 1 và p bằng 1. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VI), R^2 là Hca, như pyrrolidin hoặc piperidin.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (VII):



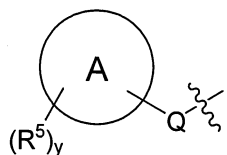
trong đó J là nhóm không có mặt, $-NR^{13}$ -, $-NR^{13}C(O)$ - hoặc $-C(O)NR^{13}$ -, và tất cả các biến số khác là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(III). Ví dụ, theo một phương án, J là $-NR^{13}-C(O)$ -. Theo các phương án khác, J là $-NR^{13}$ -. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VII), p bằng 1 và q bằng 2. Theo các phương án khác, q bằng 1 và p bằng 1. Theo các phương án khác (ví dụ, khi Y là C, CF hoặc CH), q bằng 1 và p bằng 0. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VII), R^2 là Hca, như pyrrolidin hoặc piperidin, các ví dụ cụ thể về chúng được mô tả thêm dưới đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và (II) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (VIII):



trong đó các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(III). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VIII), p bằng 1 và q bằng 2. Theo các phương án khác, q bằng 1 và p bằng 1. Theo các phương án khác (ví dụ, khi Y là C, CF hoặc CH), q bằng 1 và p bằng 0. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (VIII), R^2 là Hca.

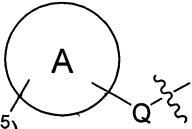
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, T là

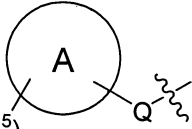


Trong các phương án này, Q là $-O-(C_0-C_3 \text{ alkyl})$ -, $-S(O)_2$ -, L hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})$ - trong đó mỗi cacbon của $(C_0-C_3 \text{ alkyl})$ tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc hai R^{16} , trong đó mỗi R^{16} độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ -, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$ -, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ -Ar, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ -Het, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ -Cak, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ -Hca, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ -L- R^7 , $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ - NR^8R^9 , $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ - OR^{10} , $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ - $C(O)R^{10}$,

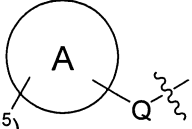
$-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và tùy ý hai R^{16} trên cùng nguyên tử cacbon kết hợp để tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{16} độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$ (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai R^{16} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, và $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, và trong đó không có nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, trong các hợp chất cụ thể, mỗi R^{16} là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai R^{16} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_2 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, và trong đó không có nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{16} độc lập là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafloretyl, axetyl, $-NH_2$, $-OH$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-SO_2Me$, -halogen, $-NO_2$, N_3 , $-SF_5$, hoặc $-CN$, và hai R^{16} tùy ý cùng nhau tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, Q có tối đa một R^{16} hoặc oxo được thế trên đó. Q có thể là, ví dụ, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})$ - không được thế (ví dụ, liên kết đơn, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$). Theo các phương án khác, Q là $(C_1-C_3 \text{ alkyl})$ có một nhóm oxo là nhóm thế duy nhất của nó. Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VII) như được mô tả trên đây, Q là $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; $-OCH_2CH_2-$; O; liên kết đơn; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; $-CHF-$; $-CH(OH)-$, $-C(CH_3)_2-$, hoặc $-CH(CH_3)-$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc

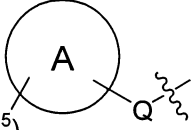
(I)-(VIII) như được mô tả trên đây, T là , trong đó Q là -C(O)- hoặc

-S(O)₂-. Theo các phương án khác, T là , trong đó Q là -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)- hoặc -CHF-.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó T không liên kết với

nguyên tử nito), T là , trong đó Q là O.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó hệ vòng được biểu thị

bằng ký hiệu "B" là hệ không có mặt), T là , trong đó Q là -O-(C₁-C₃ alkyl)-, ví dụ, -OCH₂- hoặc -OCH₂CH₂-.

Số nhóm thế, y, trên hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A", bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Ví dụ, theo một số phương án của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, y bằng 0, 1, 2 hoặc 3, như 1. Theo một phương án, y không bằng không và ít nhất một R⁵ là halo, xyano, -(C₁-C₄ haloalkyl), -O-(C₁-C₄ haloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl), -O-(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-(C₀-C₄ alkyl), -C(O)O-(C₀-C₄ alkyl), -C(O)N(C₀-C₄ alkyl)(C₀-C₄ alkyl), -N₃, -SF₅, NO₂ hoặc -C(O)-Hca trong đó Hca chứa nguyên tử nito trên vòng mà qua đó nó được liên kết với -C(O)-, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl, haloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, mỗi R⁵ độc lập được chọn từ -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl) (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự),

$-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$ (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ, theo một phương án, mỗi R^5 là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_2 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 độc lập là halogen (ví dụ, F, Cl), $(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$ không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1-C_6 \text{ haloalkoxy})$ (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-S(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-N_3$, $-SF_5$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-(NH)_{0.1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0.1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$ và heteroaryl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, trong đó mỗi R^{33} là $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $(C_3-C_8 \text{ xycloalkyl không được thế})$ hoặc $(C_3-C_8 \text{ heteroxycloalkyl})$ tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$. Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 độc lập là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafloretyl, axetyl, $-NH_2$, $-OH$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-SO_2Me$, -halogen, $-NO_2$, N_3 , $-SF_5$, hoặc $-CN$.

Theo một phương án của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) như được mô tả trên đây, y bằng 0. Theo phương án khác, y bằng 1. Theo phương án khác, y bằng 2.

Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A" là heteroaryl, aryl, xycloalkyl

hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ, theo một phương án, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl. Hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” có thể là, ví dụ, aryl hoặc heteroaryl một vòng. Theo một phương án, nếu hệ vòng “A” là aryl thì Q là $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ tùy ý được thế bằng oxo, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{16} . Ví dụ, Q có thể là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-$ có một nhóm oxo hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ không được thế là nhóm thế duy nhất của nó. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; liên kết đơn; $-\text{S}(\text{O})_2-$; $-\text{C}(\text{O})-$; hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-\text{CF}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl một vòng, như phenyl. Theo một phương án, y bằng 1 và R^5 được liên kết với phenyl ở vị trí *para* so với Q. Theo một phương án, y bằng 1 và R^5 được liên kết với phenyl ở vị trí *meta* so với Q. Theo các phương án nhất định, y bằng 1 và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, $-(C_1-C_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{O}-(C_1-C_4 \text{ haloalkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{O}-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(C_0-C_4 \text{ alkyl})(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, NO_2 và $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ trong đó Hca chứa nguyên tử nitơ trên vòng qua đó nó được liên kết với $-\text{C}(\text{O})-$, và trong đó không nhóm nào trong số $(C_0-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. R^5 có thể là, ví dụ, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, xyano, $-\text{N}_3$, SF_5 , $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, metoxy, triflometyl, diflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy. Theo



phương án khác, gốc $(R^5)_y$ là 3,4-dihalophenyl, 3,5-dihalophenyl, 3-xyano-5-metoxyphenyl, 4-xyano-3-halophenyl, hoặc 3-halo-4-metoxyphenyl.

Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là heteroaryl. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là pyridyl, thienyl, hoặc furanyl. Theo phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là isoxazolyl. Theo một phương án, nếu hệ vòng “A” là heteroaryl

thì Q là $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ tùy ý được thế bằng oxo, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{16} . Ví dụ, Q có thể là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-$ có duy nhất một nhóm thế là oxo, hoặc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-$ không được thế. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-CH_2-$; liên kết đơn; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; hoặc $-CH(CH_3)-$. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-O-$, $-CF-$, $-CH(OH)-$ hoặc $-C(CH_3)_2-$. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là aryl hoặc heteroaryl và Q là $-O-$, $-OCH_2-$ hoặc $-OCH_2CH_2-$.

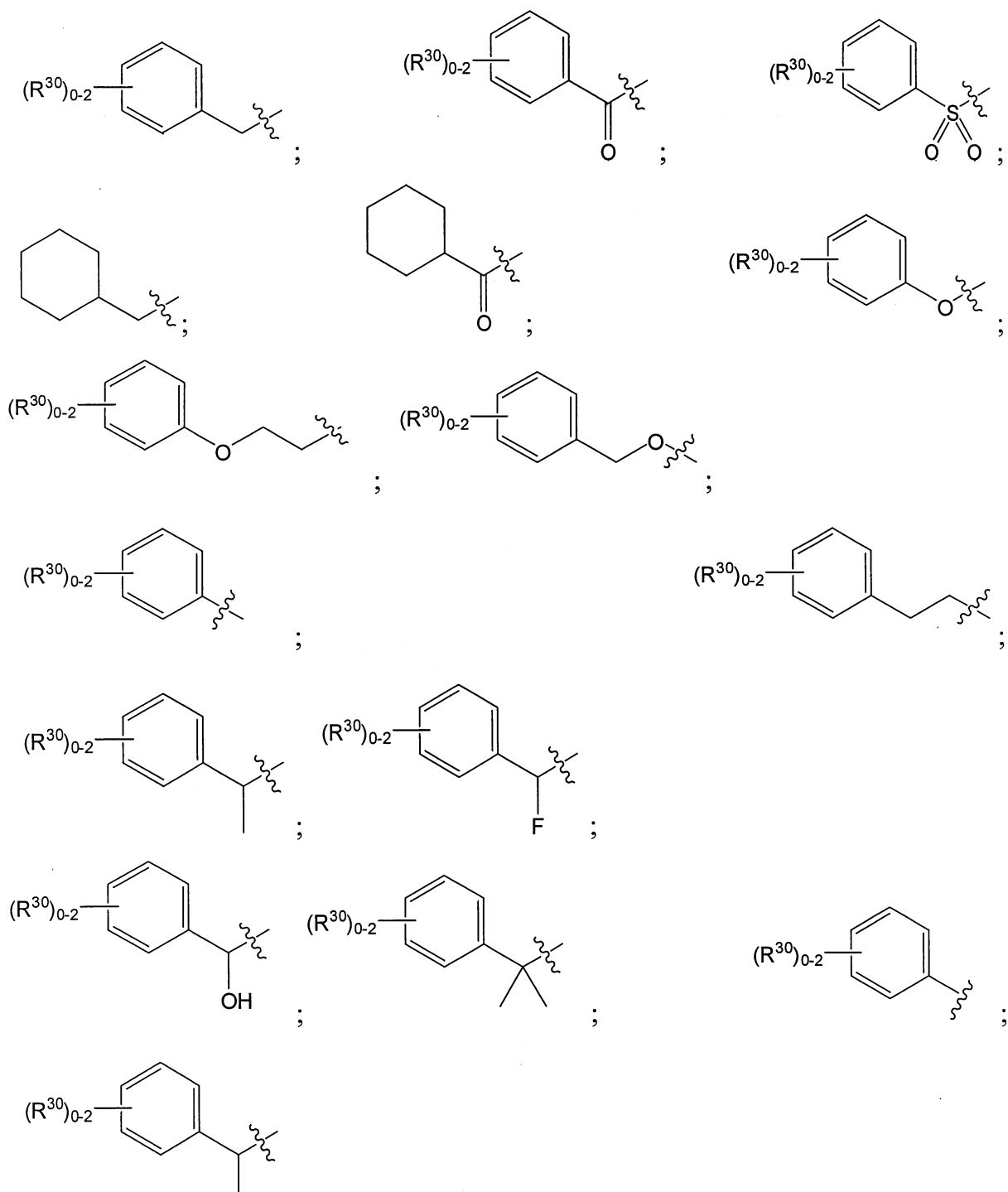
Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là heteroxycloalkyl. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là tetrahydro-2H-pyranyl hoặc morpholino. Theo một phương án, nếu hệ vòng “A” là heteroxycloalkyl thì Q là liên kết đơn. Theo phương án khác này, Q là $-CH_2-$ hoặc $-C(O)-$. Theo phương án khác này, Q là $-O-$, $-OCH_2-$ hoặc $-OCH_2CH_2-$.

Theo phương án khác của các hợp chất có công thức (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là xycloalkyl. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A” là xyclohexyl. Theo phương án này, khi hệ vòng “A” là xycloalkyl thì Q là $-CH_2-$ hoặc $-C(O)-$. Theo phương án khác, Q là liên kết đơn. Theo phương án khác, Q là $-O-$, $-OCH_2-$ hoặc $-OCH_2CH_2-$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức (I)-(VIII) như được mô tả trên đây, T là H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$. Theo các phương án nhất định, gốc alkyl của T không được thế. Theo các phương án khác, gốc alkyl của T tùy ý được thế như được mô tả dưới đây. Ví dụ, theo các phương án nhất định, T là H, isopropyl, hoặc $-C(O)-t\text{-butyl}$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức (I)-(VIII) như được mô tả trên đây, T là $-C(CH_3)_2Ar$, $-CH_2-Het$, $-Het$, $-CH_2-Cak$ hoặc $-Hca$. Các gốc $-Ar$, $-Het$, $-Cak$ và $-Hca$ có thể, ví dụ, được thế bằng y gốc R^5 , như được mô tả trên đây liên quan đến hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “A”.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, gốc T được chọn từ nhóm bao gồm



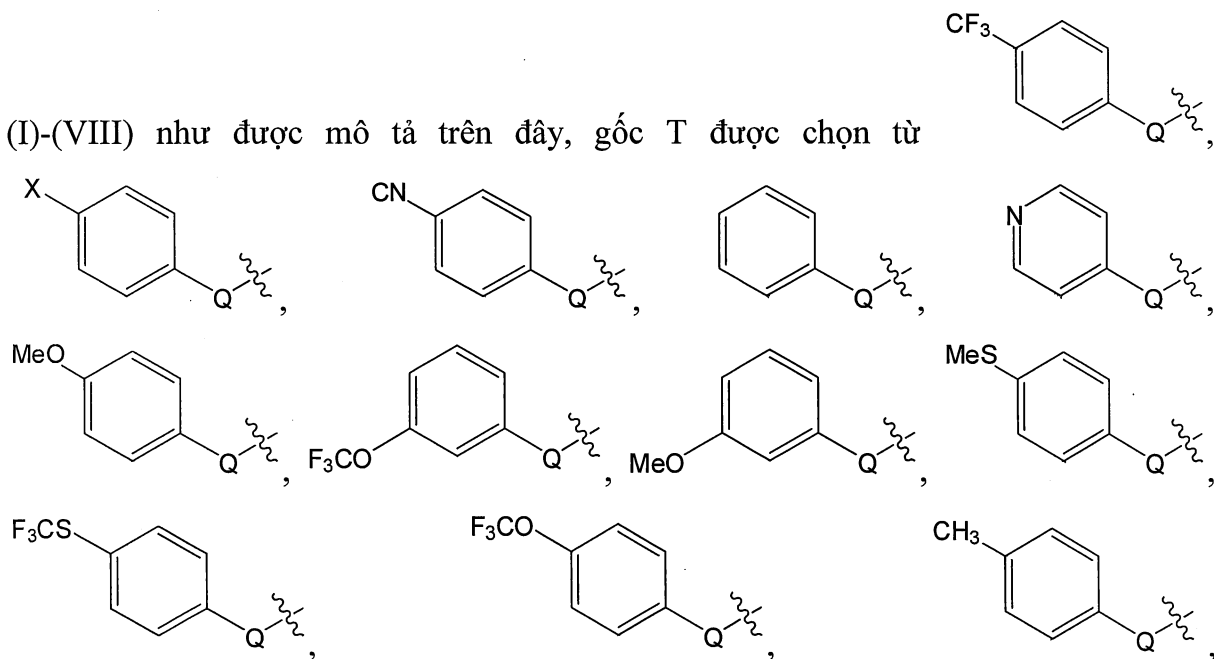
C(O)O(CH₂)₁₋₃H; heterocycloalkyl một vòng (ví dụ, tetrahydropyranyl,

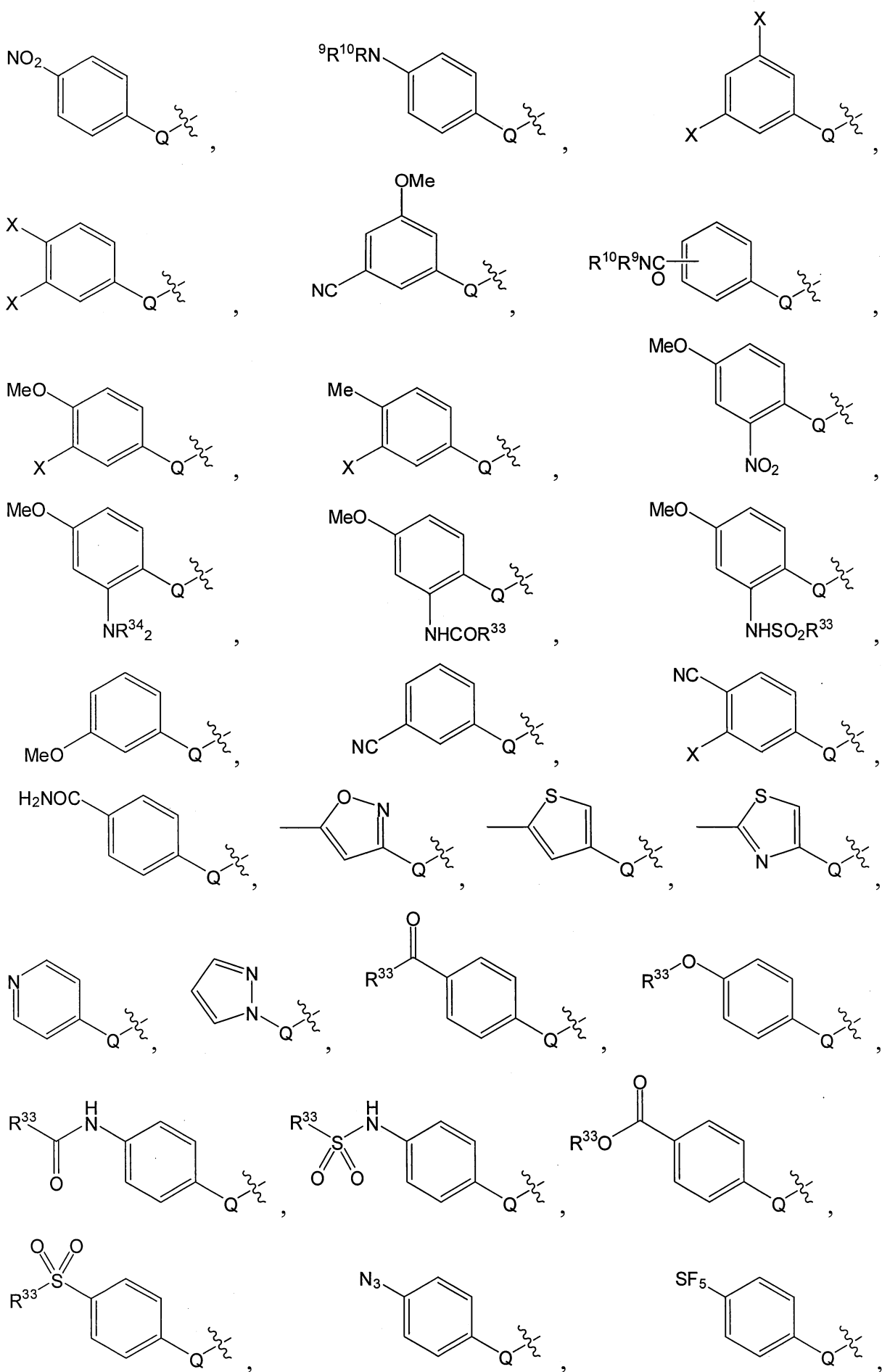
morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl) được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} , heteroaryl một vòng (ví dụ, pyridyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thienyl) được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; heteroarylmethyl- một vòng (ví dụ, pyridylmethyl, isoxazolylmethyl, oxazolylmethyl, pyrrolylmethyl, thienylmethyl), trong đó heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; hoặc heteroaryloxy- một vòng (ví dụ, pyridyloxy, isoxazolyloxy, oxazolyloxy, pyrrolyloxy, thienyloxy), trong đó gốc heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; trong đó mỗi R^{30} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆

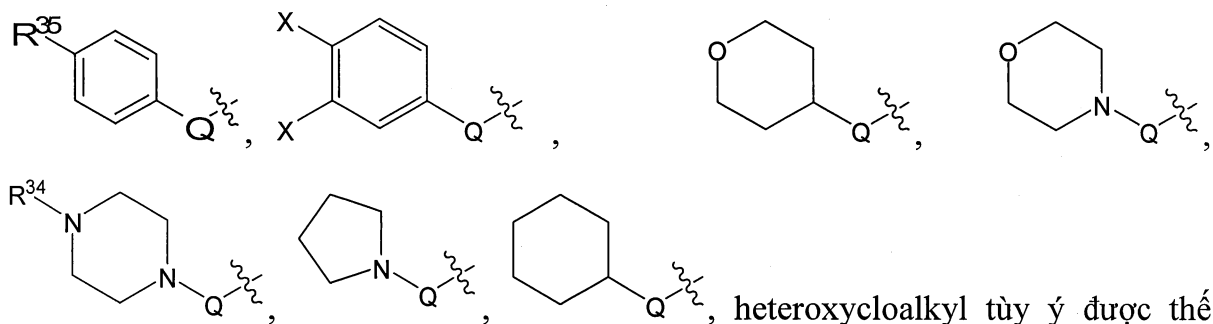
alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1-C_6 \text{ haloalkoxy})$ (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-S(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-N_3$, $-SF_5$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$ và heteroaryl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, trong đó mỗi R^{33} là $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $(C_1-C_6 \text{ haloalkyl}(C_3-C_8 \text{ xycloalkyl không được thế})$ hoặc $(C_3-C_8 \text{ heteroxycloalkyl})$ tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$. Theo các phương án nhất định, không có R^{30} nào được thế trên vòng của gốc T. Theo các phương án khác, một R^{30} được thế trên vòng của gốc T, ví dụ, ở vị trí para của phenyl, vị trí meta của phenyl, hoặc ở vị trí số 3 hoặc 4 của heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl (tính từ vị trí liên kết của hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "B"). Các nhóm cụ thể của gốc T sẽ được người có hiểu biết trong lĩnh vực này phát hiện rõ trong các hợp chất được mô tả dưới đây liên quan đến bảng 1. Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng kết hợp của các gốc T này với các kết hợp phụ của các dấu hiệu được bộc lộ ở đây cũng được dự tính một cách cụ thể.

Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức

(I)-(VIII) như được mô tả trên đây, gốc T được chọn từ

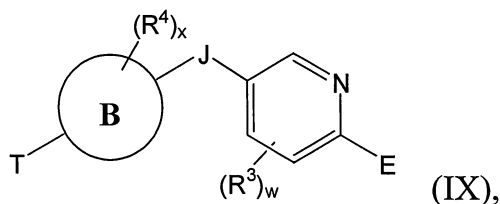






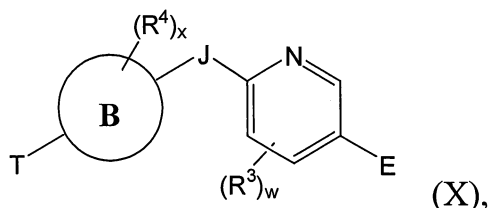
heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng alkyl và/hoặc halogen, -Q-heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₄ alkyl) không được thế và/hoặc halogen, H, C(O)tBu và isopropyl, trong đó mỗi X độc lập là F, Cl hoặc Br (tốt hơn là F hoặc Cl), mỗi R³³ là (C₁-C₄ alkyl) không được thế, (C₁-C₄ haloalkyl) không được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng alkyl không được thế, (C₁-C₄ alkyl) không được thế, (C₁-C₄ haloalkyl) không được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng alkyl không được thế, và mỗi R³⁵ là heteroxycloalkyl, tùy ý được thế bằng alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định này, Q là liên kết đơn, -CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -CHF-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(OH)-, -CH(COOMe)-, -CH(COOEt)-, -C(O)- hoặc -S(O)₂-.

Theo một phương án của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (IX):

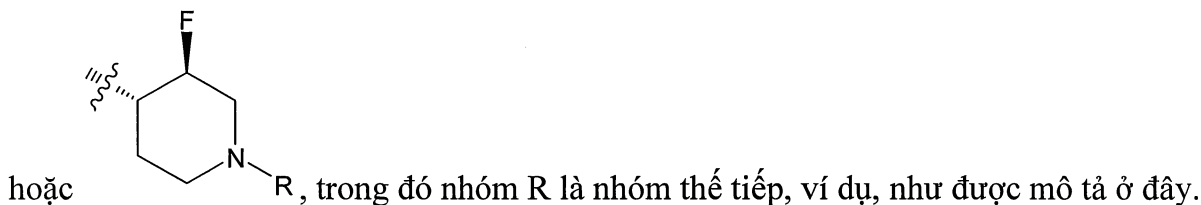
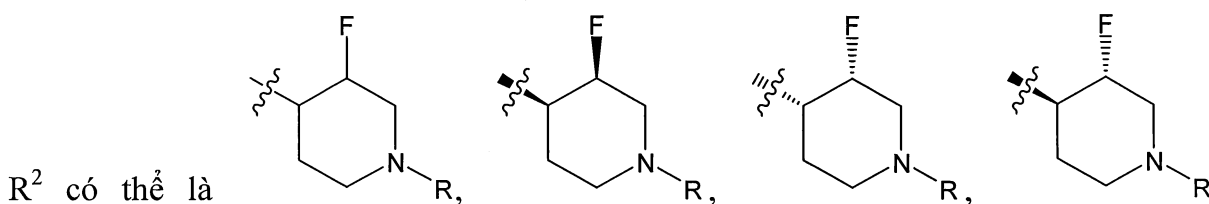


trong đó các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(VIII).

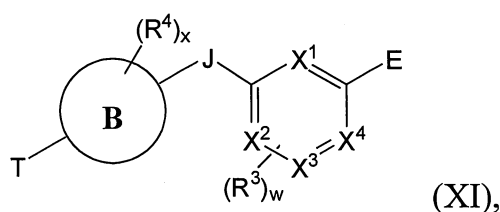
Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (X):



trong đó các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(VIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định,

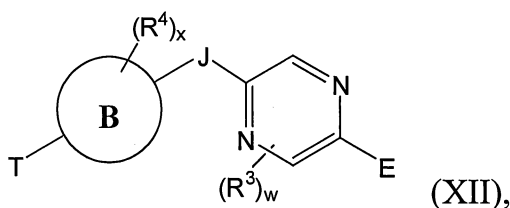


Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XI):



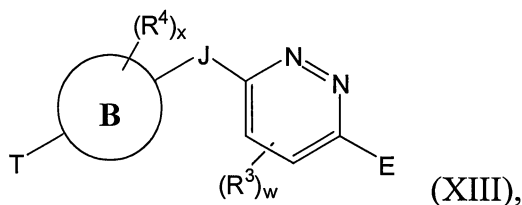
trong đó một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N, và còn lại là các cacbon (ví dụ, độc lập là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3), và tất cả các biến số khác được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(VIII). Ví dụ, theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là cacbon. Theo phương án khác, X^2 là N và X^1 , X^3 và X^4 là cacbon. Theo phương án khác, X^3 là N và X^1 , X^2 và X^4 là cacbon. Theo phương án khác, X^4 là N và X^1 , X^2 và X^3 là cacbon.

Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XII):



trong đó các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(VIII).

Theo phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(VIII) như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XIII):



trong đó các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(VIII).

Trong các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIII) như được mô tả trên đây, w, số nhóm thế trên pyridin, pyridazin, pyrazin hoặc pyrimidin trung tâm, bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Ví dụ, theo một phương án, w bằng 0, 1 hoặc 2. Theo phương án khác, w bằng 0. Theo các phương án khác, w ít nhất là bằng 1, và ít nhất một R^3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, $-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ alkyl})(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(O)_2O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, NO_2 và $-C(O)-Hca$ trong đó Hca chứa nguyên tử nitơ mà qua đó $-C(O)-$ được liên kết, trong đó không có nhóm nào trong số alkyl, floalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ, theo các phương án nhất định, ít nhất một R^3 là halo (ví dụ, clo) hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ (ví dụ, metyl, etyl hoặc propyl). Theo các phương án nhất định, R^3 được thế trên pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm tại vị trí *meta* so với gốc J.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIII) như được mô tả trên đây, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$ (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, và $-(C_0-C_6 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}-(C_0-C_6 \text{ alkyl})$, và

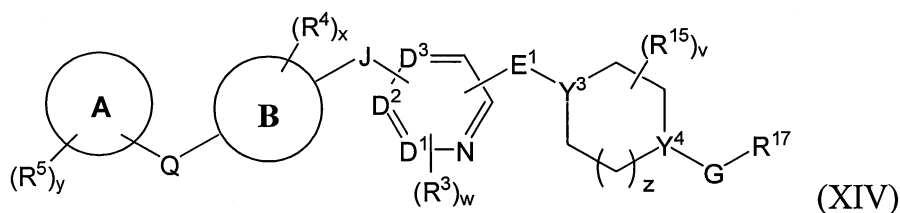
trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, theo một phương án, mỗi R^3 là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_2 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, theo các phương án nhất định, mỗi R^3 là halo (ví dụ, clo) hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ (ví dụ, metyl, etyl hoặc propyl). Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 độc lập là halogen (ví dụ, F, Cl), $(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$ không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1-C_6 \text{ haloalkoxy})$ (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-S(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-N_3$, $-SF_5$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})$, $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$ và heteroaryl tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, trong đó mỗi R^{33} là $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$, $(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $(C_3-C_8 \text{ xycloalkyl không được thế})$ hoặc $(C_3-C_8 \text{ heteroxycloalkyl})$ tùy ý được thế bằng $(C_1-C_6 \text{ alkyl không được thế})$. Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 độc lập là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafloretyl, axetyl, $-NH_2$, $-OH$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-SO_2Me$, -halogen, $-NO_2$ hoặc $-CN$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIII) như được mô tả trên đây, w ít nhất là bằng một, và ít nhất một R^3 là $-NR^8R^9$. Ví dụ, theo một phương án, w bằng 1. Theo các phương án nhất định, R^3 được thế trên pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm tại vị trí *meta* so với gốc J.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIII) như được mô tả trên đây, w ít nhất là bằng một, và ít nhất một R^3 là $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Y^1-(C_1-C_3 \text{ alkyl})-Y^2-(C_0-C_3 \text{ alkyl})$, trong đó mỗi ký hiệu trong số Y^1 và Y^2 độc lập là L, -O-, -S- hoặc $-NR^9$ -. Ví dụ, theo một phương án, w bằng 1.

Theo các phương án nhất định, R^3 được thế trên pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm ở vị trí *meta* so với gốc J. Theo một phương án cụ thể, R^3 là $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-OCH}_3$.

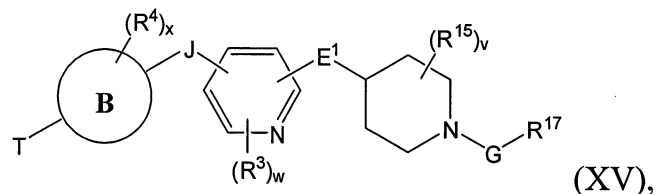
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(XIII) như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XIV):



trong đó E^1 là nhóm không có mặt, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ hoặc $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})-$; z bằng 0 hoặc 1; Y^3 là N, C hoặc CH và Y^4 là N, C hoặc CH; mỗi Q và G độc lập là liên kết đơn, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{16})-$, $-\text{C}(\text{R}^{16})_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, L (ví dụ, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^9-$ hoặc $-\text{NR}^9\text{-C}(\text{O})-$), $-\text{L-C}(\text{R}^{16})_2-$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})-$ trong đó $(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ được liên kết với gốc R^{17} hoặc hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A", hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$; v bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi R^{15} độc lập được chọn từ $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-Ar}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-Het}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-Cak}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-Hca}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-L-R}^7$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-OR}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halogen}$, $-\text{NO}_2$ và $-\text{CN}$, và hai R^{15} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo; và R^{17} là Het hoặc Ar, và tất cả các biến số khác được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIII).

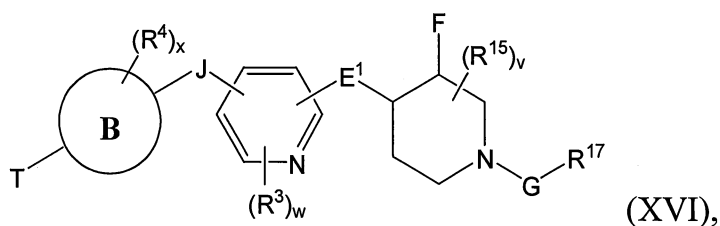
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (XIV) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E^1 là $-\text{C}(\text{O})-$ hoặc không có mặt, Y^3 là N và Y^4 là N. Theo các phương án khác, (ví dụ, các hợp chất trong đó E^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^1-$), Y^3 là C hoặc CH và Y^4 là N. Theo các phương án khác, Y^3 là N và Y^4 là C hoặc CH. Theo các phương án khác, Y^3 là C hoặc CH và Y^4 là C hoặc CH; theo các phương án này, các gốc E^1 và G có thể được bố trí, ví dụ, dạng *cis* so với nhóm còn lại trên vòng xycloalkyl. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (XIV) như được mô tả trên đây, z bằng 1. Theo các phương án khác, z bằng 0.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(XIV) như được mô tả trên đây, D^1 , D^2 và D^3 đều là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và gốc R^2 là piperidin tùy ý được thế. Ví dụ, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XV):

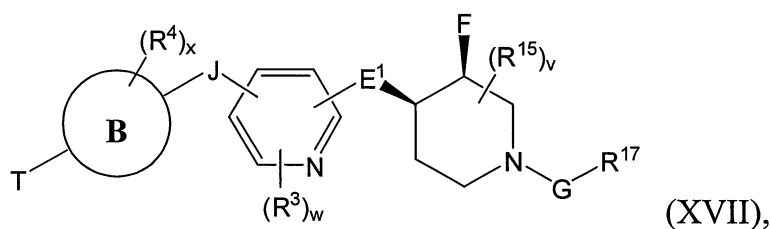


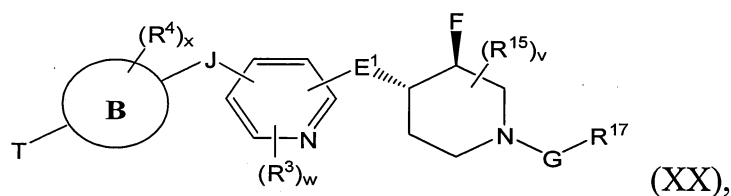
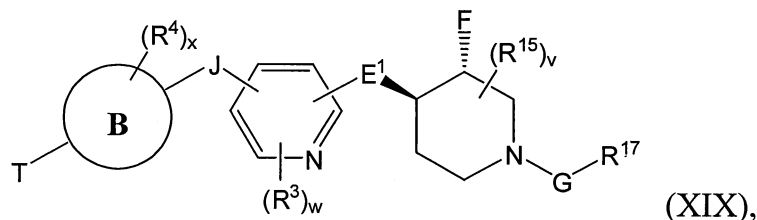
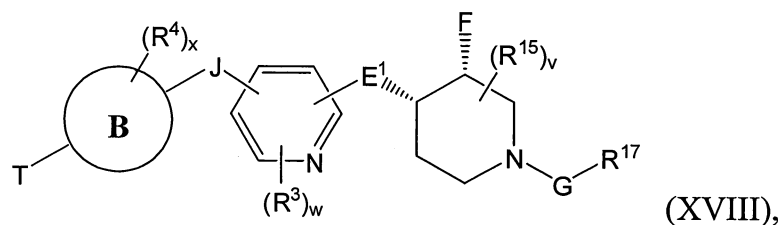
trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo một phương án, v bằng 0.

Theo các phương án khác của các hợp chất có công thức cấu trúc (XV), một trong số R^{15} là F. Ví dụ, F có thể được thế ở cacbon alpha so với gốc E^1 . Do đó, theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XVI):



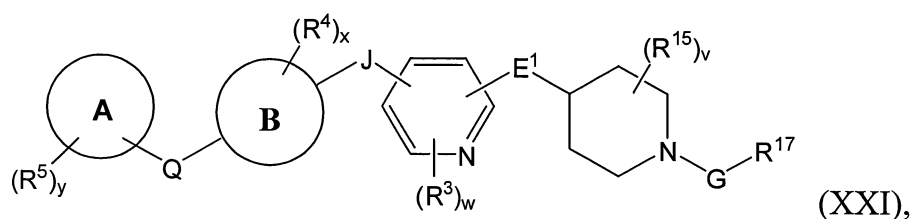
trong đó v bằng 0, 1, 2 hoặc 3 và tất cả các biến số khác là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo các phương án nhất định, v bằng 0. Theo một phương án, gốc E^1 và F được bố trí ở dạng cis so với nhau. Theo phương án khác, gốc E^1 và F được bố trí ở dạng trans so với nhau. Ví dụ, hợp chất có công thức cấu trúc (XVI) có thể được tạo ra ở dạng bất kỳ trong số bốn dạng đồng phân không đối quang của các công thức cấu trúc (XVII)-(XX):



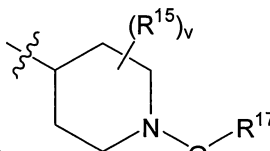


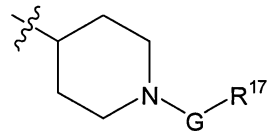
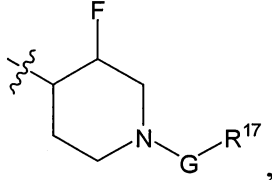
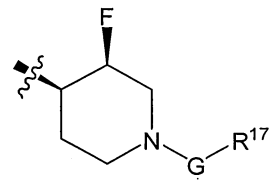
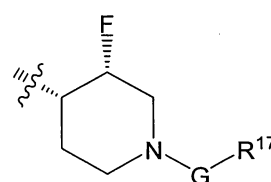
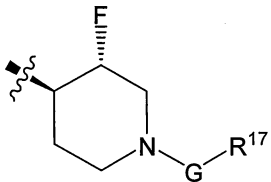
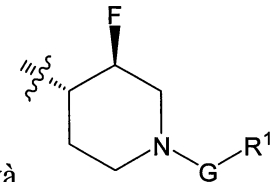
trong đó v bằng 0, 1, 2 hoặc 3 (ví dụ, 0), và tất cả các biến số khác được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XVI). Các hợp chất có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu một chất đồng phân không đối quang và/hoặc một chất đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, ở dạng hợp chất cis hầu như tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, như một trong số các hợp chất có các công thức cấu trúc (XVII)-(XX).

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XV)-(XX), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XXI):



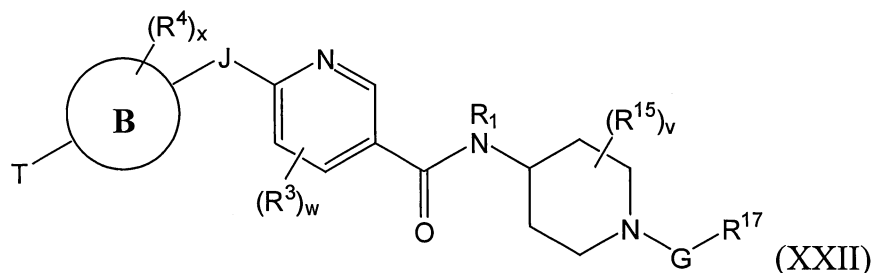
trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ

trong số các công thức cấu trúc (I)-(XX). Ví dụ, gốc  có thể được

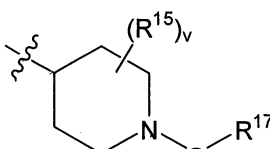
chọn từ , , , ,  và , trong đó nhóm G-R¹⁷

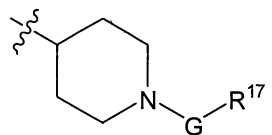
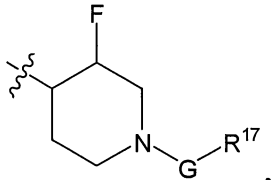
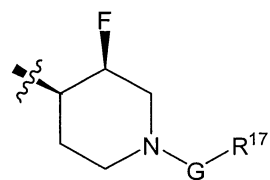
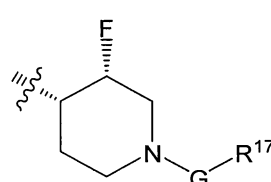
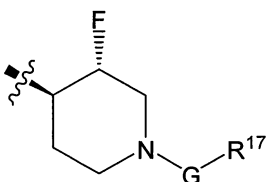
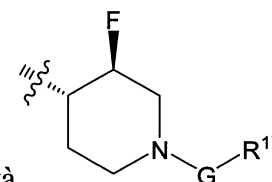
là như được mô tả ở đây. Các hợp chất này có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu một chất đồng phân không đối quang và/hoặc một chất đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, ở dạng hợp chất cis hầu như tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (XV)-(XXI), hóa học vùng xung quanh pyridin trung tâm có thể là như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức (IX)-(XI). Hơn nữa, gốc E¹ của các hợp chất này có thể là nhóm không có mặt, -C(O)-, -C(O)NR¹- hoặc -NR¹C(O)-. Theo một phương án, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XV)-(XXI) là hợp chất có công thức cấu trúc (XXII):

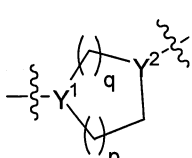


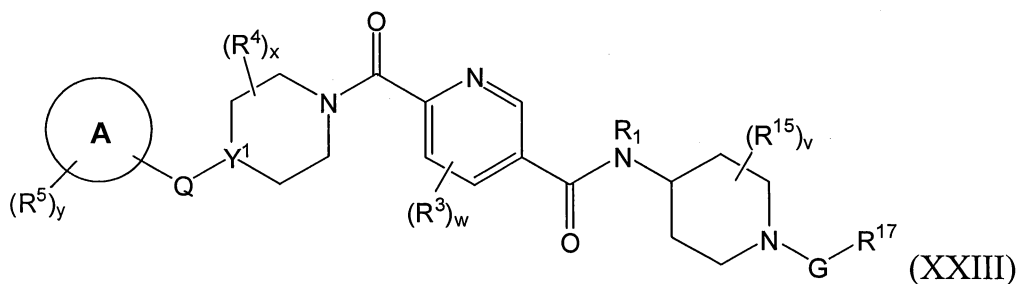
trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ

trong số các công thức cấu trúc (I)-(XXI). Ví dụ, gốc  có thể được

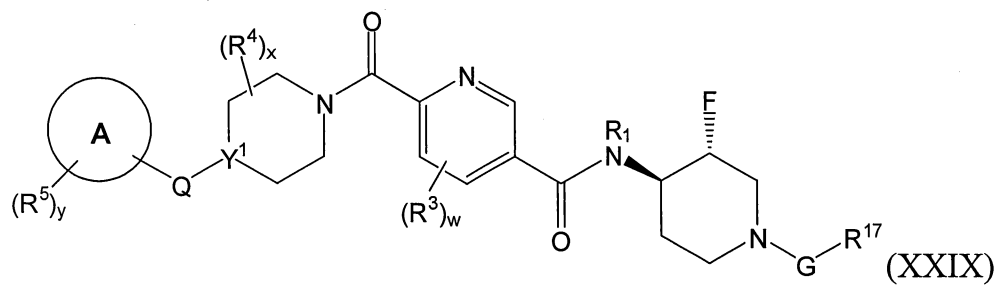
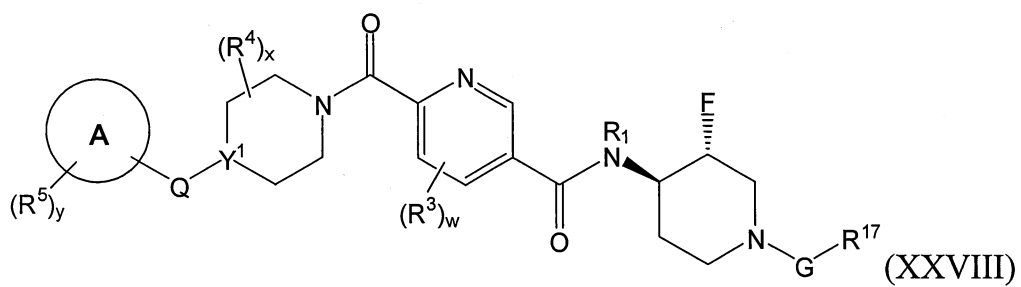
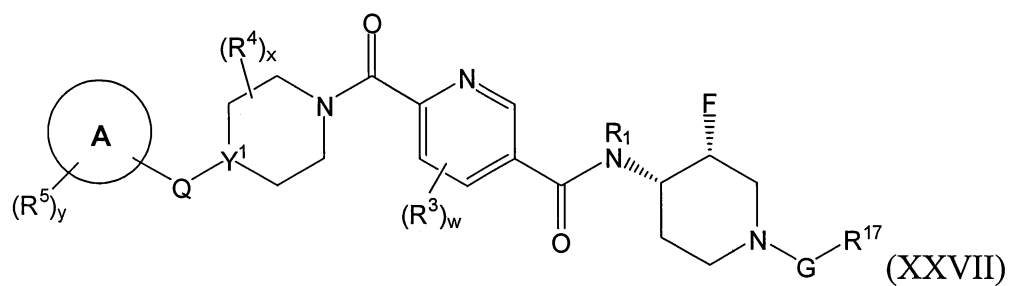
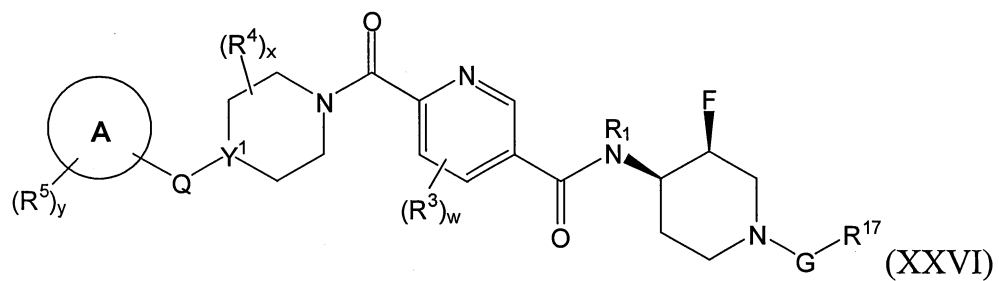
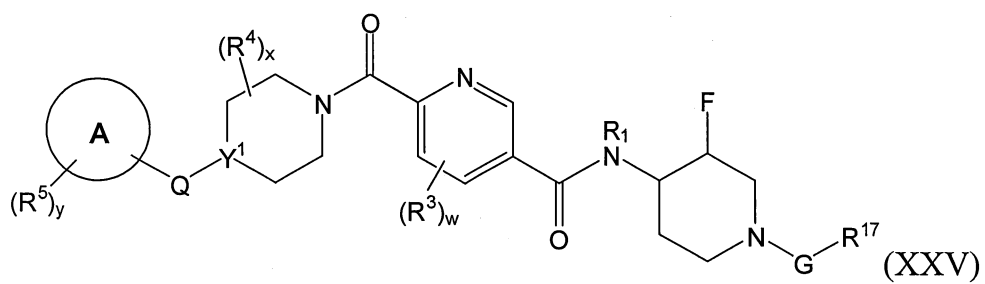
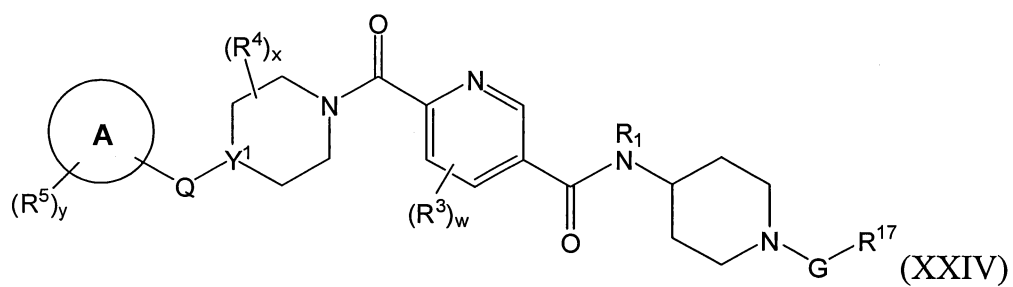
chọn từ , , , ,  và , trong đó nhóm G-R¹⁷ là như được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc

(XV)-(XXII), vòng được biểu thị là "B" là  . Theo các phương án nhất định này, Y² là N và Y¹ là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R⁴. Theo các phương án khác, cả Y¹ và Y² đều là N. Ví dụ, theo các phương án nhất định, các hợp chất có các công thức cấu trúc (XV)-(XXII) có công thức cấu trúc (XXIII):



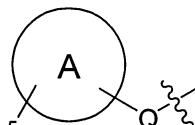
trong đó trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XXII). Theo một phương án, Y¹ là N. Theo phương án khác, Y¹ là CH, hoặc là C được thế bằng một trong số x nhóm R⁴. Ví dụ, theo các phương án nhất định, các hợp chất có một trong số các công thức cấu trúc (XXIV)-(XXIX):



trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XXII). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XXIV)-(XXIX), Y^1 là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 . Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XXIV)-(XXIX), w bằng 0. Theo các phương án khác, x bằng 0. theo các phương án khác nữa, cả w và x đều bằng 0. Theo các phương án bất kỳ này, R^1 có thể là, ví dụ, H, hoặc (C_1 - C_4 alkyl) không được thế như methyl. Các hợp chất có các công thức cấu trúc (XXVI)-(XXIX) có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang và/hoặc về mặt đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, như hợp chất cis hầu như tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

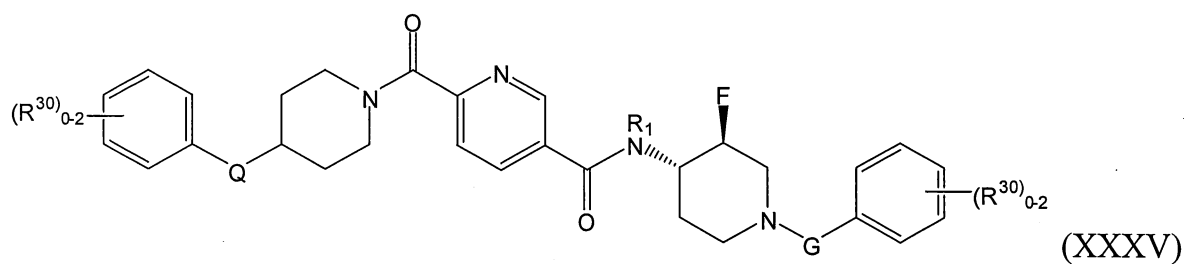
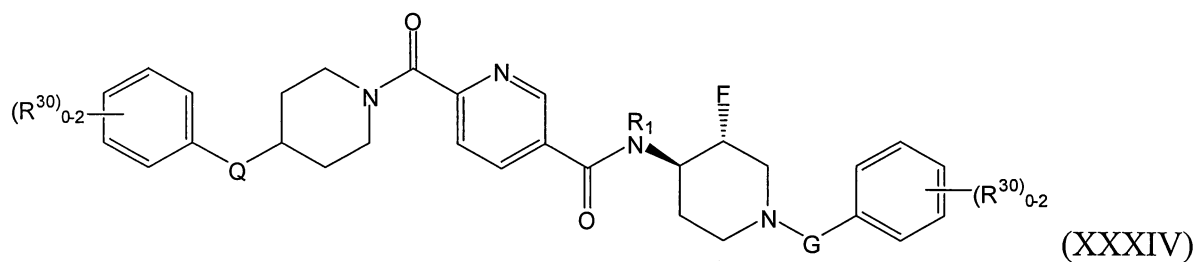
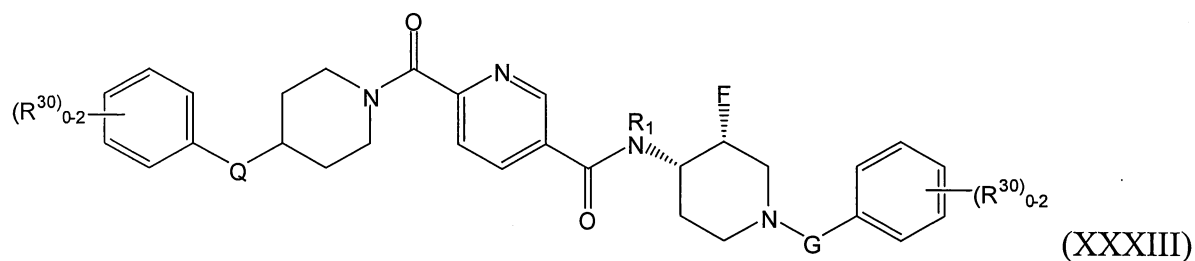
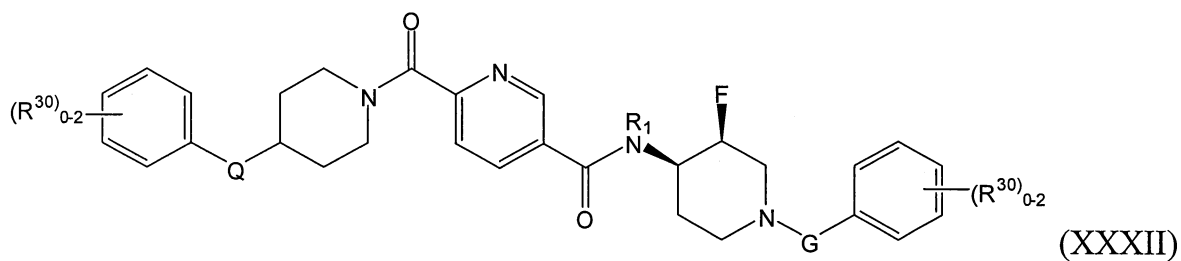
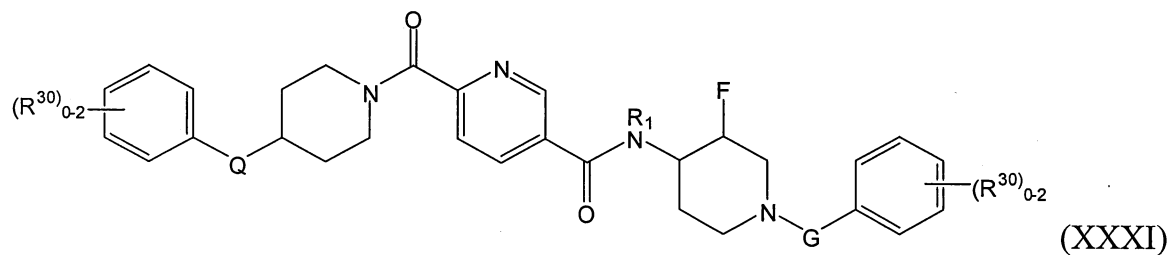
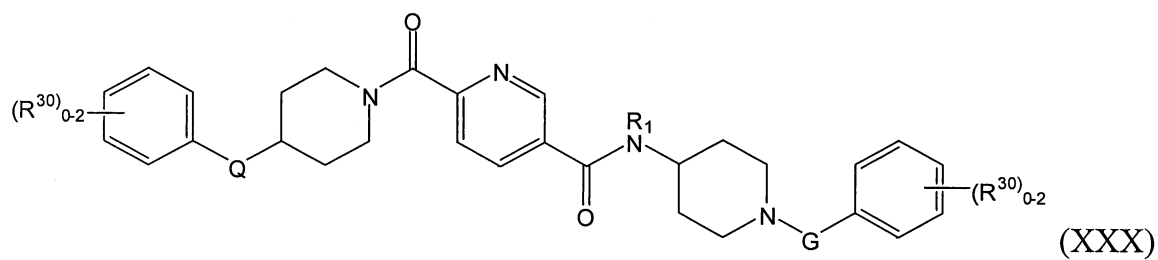
Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (XV)-(XXIX) như được mô tả trên đây, G và Q có thể là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Ví dụ, theo các phương án nhất định, G là CH_2 , CO, hoặc SO_2 . Theo các phương án nhất định, Q là CH_2 , CO, SO_2 hoặc O.

Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (XV)-(XXIX) như được mô tả trên đây, R^{17} và T có thể là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^{17} là phenyl tùy ý được thế, ví dụ, được thế bằng 0-2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án khác, R^{17} là heteroaryl tùy ý được thế, ví dụ, được thế bằng 0-2 nhóm R^{30} như được mô tả



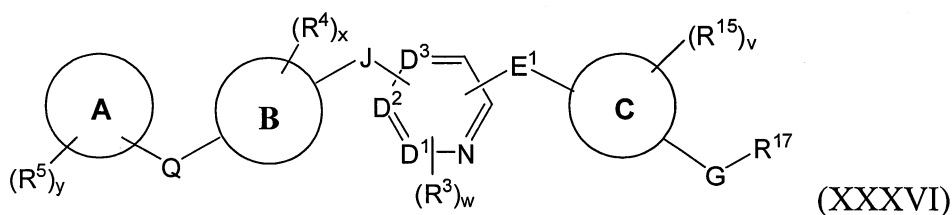
trên đây. Theo các phương án nhất định, T là $(R^5)_y$, trong đó Q là như được mô tả trên đây. Hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu A và các nhóm thế R^5 tùy ý của nó có thể là, ví dụ, phenyl được thế bằng 0-2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu A và các nhóm thế R^5 tùy ý của nó là heteroaryl, ví dụ, được thế bằng 0-2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Ví dụ, theo các phương án nhất định, các hợp chất có một trong số các công thức cấu trúc (XXX)-(XXXV):



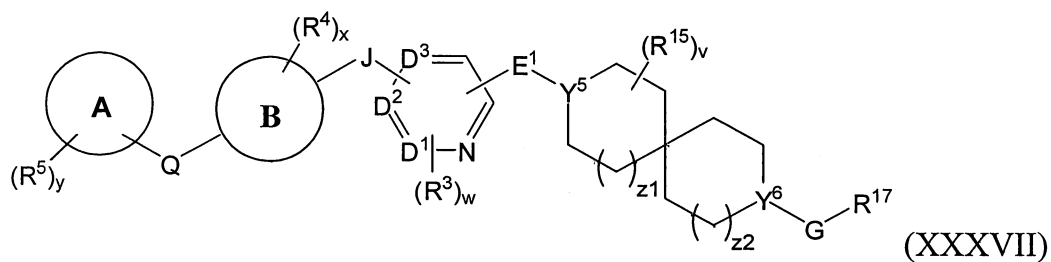
trong đó Q, G, R^1 và R^{30} là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XXIX). Theo các phương án nhất định này, R^1 là H. Theo các phương án nhất định, G là CH_2 , CO, hoặc SO_2 . Theo các phương án nhất định, Q là CH_2 , CO, SO_2 hoặc O. Các hợp chất có các công thức cấu trúc (XXX)-(XXXV) có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang và/hoặc về mặt đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, như hợp chất cis hầu như tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo các phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(XIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XXXVI):



trong đó hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là arylen hoặc heteroarylen một vòng, hoặc arylen một vòng được ngưng tụ với heteroxycloalkyl, và tất cả các biến số khác là như được xác định trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là phenylen, ví dụ, 1,4-phenylen. Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là heteroarylen một vòng, như pyridylen (ví dụ, 2,5-pyridylen); 1,3-pyrazolylen (ví dụ, 1,3-pyrazolylen); furanylen (ví dụ, 2,4-furanylen); hoặc thienylen (ví dụ, 2,4-thienylen). Theo các phương án khác, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “C” là 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinylen (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2,6-ylen).

Theo các phương án khác của các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(XIII) theo sáng chế như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (XVI):



trong đó z_1 bằng 0 hoặc 1; z_2 bằng 0 hoặc 1; Y^5 là N, C hoặc CH; Y^6 là N, C hoặc CH; mỗi nhóm trong số v R^{15} có thể được bố trí trên vòng ngưng tụ spiro; và tất cả các biến số khác là như được xác định trên đây liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(XIV).

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (XXXVII) như được mô tả trên đây (ví dụ, các hợp chất trong đó E^1 là $-C(O)-$ hoặc nhóm không có mặt), Y^5 là N và Y^6 là N. Theo các phương án khác, (ví dụ, các hợp chất trong đó E^1 là $-C(O)-NR^1-$), Y^5 là C hoặc CH và Y^6 là N. Theo các phương án khác, Y^5 là N và Y^6 là C hoặc CH. Theo các phương án khác, Y^5 là C hoặc CH và Y^6 là C hoặc CH. Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (XXXVII) như được mô tả trên đây, z_1 bằng 1 và z_2 bằng 0. Theo các phương án khác, z_1 bằng 0 và z_2 bằng 1.

Theo một phương án của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, Q là liên kết đơn. Theo phương án khác, Q là $-CH_2-$. Theo các phương án khác, Q là $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$. Theo các phương án khác, Q là $-NH-C(O)-$ hoặc $-CH_2-NH-C(O)-$. Theo các phương án khác, Q là $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)-$ hoặc $-CHF-$. Theo các phương án khác, Q là $-O-$. Theo các phương án khác, Q là $-CH_2O-$ hoặc $-OCH_2CH_2-$. Theo các phương án khác, Q là $-CH(COOMe)-$ hoặc $-CH(COOEt)-$.

Theo một phương án của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, G là $-CH_2-$. Theo các phương án khác, G là $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$. Theo các phương án khác, G là $-CH(CH_3)-$ hoặc $-C(CH_3)_2-$. Theo các phương án khác, G là $-O-$. Theo các phương án khác, G là $-C(O)-NH-$ hoặc $-C(O)-NH-CH_2-$. Theo các phương án khác, G là $-CH_2CH_2-$. Theo các phương án khác, G là liên kết đơn. Theo các phương án khác, G là $-O-$. Theo các phương án khác, G là $-OCH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2O-$. Theo các phương án khác, G là $-CH(COOMe)-$ hoặc $-CH(COOEt)-$.

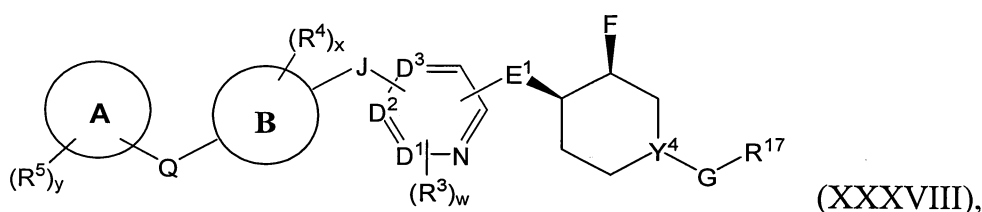
Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, các gốc Q và G nêu trên có thể được kết hợp theo cách kết hợp bất kỳ có thể có. Ví dụ, theo một phương án, Q là liên kết đơn và G là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{O})-$. Theo phương án khác, Q là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{O})-$ và G là liên kết đơn. Theo phương án khác nữa, Q là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{O})-$ và G là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{O})-$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A" là aryl hoặc heteroaryl, như được mô tả trên đây. Theo một phương án, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A" được thế bằng một hoặc nhiều nhóm rút electron như được mô tả trên đây. Theo phương án khác, R^{17} được thế bằng một hoặc nhiều nhóm rút electron như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A", R^{17} hoặc cả hai không được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Theo các phương án nhất định, azaxycloalkyl mà liên kết với $-\text{G}-\text{R}^{17}$ là piperidinyl; theo các phương án khác, nó là pyrrolidinyl.

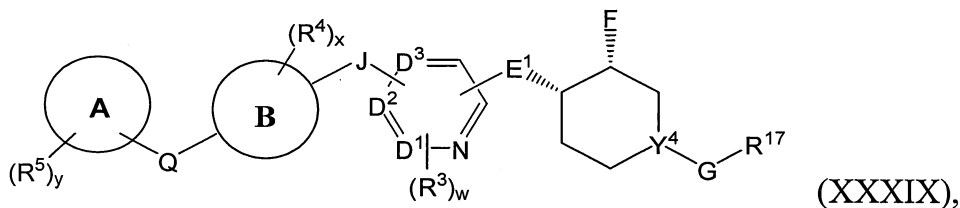
Trong các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, v bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, v bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Ví dụ, v có thể bằng 0, hoặc có thể bằng 1 hoặc 2.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, hai nhóm R^{15} kết hợp để tạo thành oxo. Nhóm oxo có thể được liên kết, ví dụ, ở vị trí alpha tính từ vị trí nguyên tử nitơ của vòng azaxycloalkyl. Theo các phương án khác, hai nhóm R^{15} không kết hợp với nhau để tạo thành oxo.

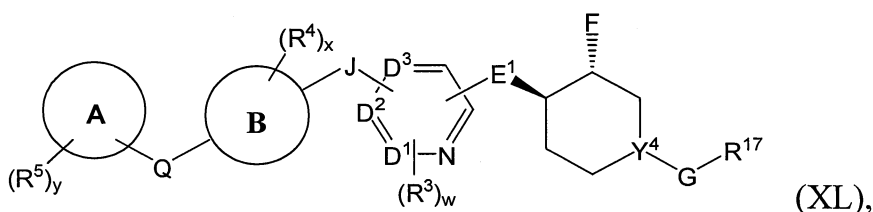
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XXXVII) như được mô tả trên đây, v ít nhất là bằng 1 (ví dụ, 1) và ít nhất một R^{15} là F. Theo các phương án nhất định, F có thể được, ví dụ, bố trí ở vị trí alpha so với gốc E^1 . Nếu F và E^1 đều được bố trí trên các nguyên tử cacbon bão hòa thì chúng có thể được bố trí ở dạng cis so với nhau. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu trúc (XXXVIII)



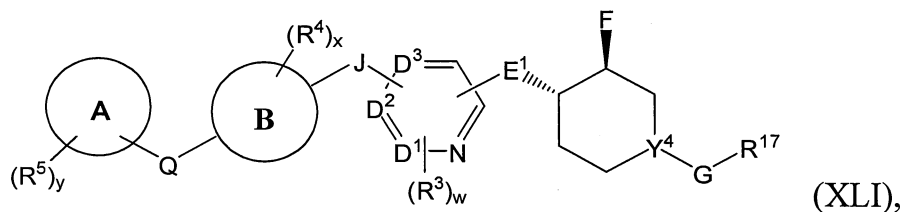
trong đó Y^4 là N hoặc CH và tất cả các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo các phương án khác, hợp chất có công thức cấu trúc (XXXIX)



trong đó Y^4 là N hoặc CH và tất cả các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo các phương án khác, nếu F và E^1 đều được bố trí trên các nguyên tử cacbon bão hòa thì chúng có thể được bố trí ở dạng trans so với nhau. Ví dụ, theo một phương án, hợp chất có công thức cấu trúc (XL)



trong đó Y^4 là N hoặc CH và tất cả các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo phương án khác, hợp chất có công thức cấu trúc (XLI):



trong đó Y^4 là N hoặc CH và tất cả các biến số được xác định như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Các hợp chất có các công thức cấu trúc (XXXVIII)-(XLI) có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang và/hoặc về mặt đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất

định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như là tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, ví dụ, như hợp chất cis hầu như tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hợp chất trans tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang. Theo các phương án nhất định, hợp chất được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, nếu v bằng 4 thì không phải tất cả bốn gốc R^{15} đều là (C₁-C₆ alkyl).

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, mỗi R^{15} độc lập được chọn từ -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl) (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), -(C₀-C₆ alkyl)-L-R⁷, -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁸R⁹, -(C₀-C₆ alkyl)-OR¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)R¹⁰, -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halogen, -NO₂ và -CN và hai R^{15} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, trong đó mỗi R⁷, R⁸ và R¹⁰ độc lập được chọn từ H, -(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ haloalkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-L-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-NR⁹(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-O-(C₀-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl) và -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkyl), và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, theo một phương án, mỗi R^{15} là -(C₁-C₃ alkyl), -(C₁-C₃ haloalkyl), -(C₀-C₃ alkyl)-L-R⁷, -(C₀-C₃ alkyl)-NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ alkyl)-OR¹⁰, -(C₀-C₃ alkyl)-C(O)R¹⁰, -(C₀-C₃ alkyl)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halogen, -NO₂ và -CN và hai R^{15} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo, trong đó mỗi R⁷, R⁸ và R¹⁰ độc lập được chọn từ H, -(C₁-C₂ alkyl), -(C₁-C₂ haloalkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-L-(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-NR⁹(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-O-(C₀-C₂ alkyl), -(C₀-C₂ alkyl)-C(O)-(C₀-C₂ alkyl) và -(C₀-C₂ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂ alkyl), và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{15} độc lập là halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -N₃, -SF₅, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế),

$-(\text{NH})_{0-1}\text{SO}_2\text{R}^{33}$, $-(\text{NH})_{0-1}\text{COR}^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), trong đó mỗi R^{33} là ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), ($\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl) ($\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl không được thế) hoặc ($\text{C}_3\text{-C}_8$ heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế), và hai R_4 tùy ý cùng nhau tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{15} độc lập là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafloretyl, axetyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-\text{SO}_2\text{Me}$, -halogen, $-\text{NO}_2$, N_3 , $-\text{SF}_5$, hoặc $-\text{CN}$, và hai R^{15} trên cùng một nguyên tử cacbon tùy ý kết hợp để tạo thành oxo. Theo một số phương án, một R^{15} là $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$, nhóm này có thể được liên kết, ví dụ, ở vị trí alpha tính từ nguyên tử nitơ piperidin, hoặc ở vị trí liên kết với gốc E^1 .

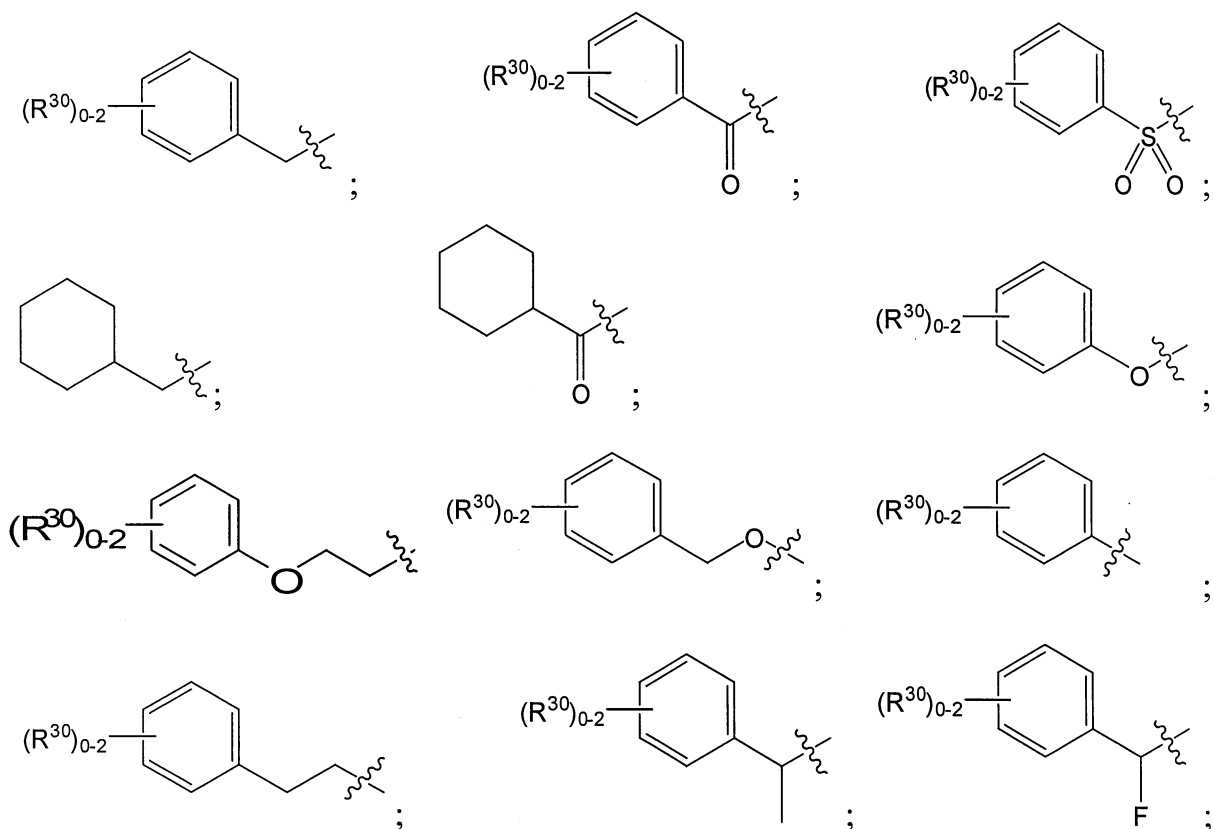
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, R^{17} là aryl hoặc heteroaryl không được thế. Theo các phương án khác, Ar hoặc Het của R^{17} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$ (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-L-R}^7$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-OR}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, -halogen, $-\text{NO}_2$ và $-\text{CN}$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-L-(C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-NR}^9(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-O-(C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{-(C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$ và $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{-(C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Ví dụ, theo một phương án, Ar hoặc Het của R^{17} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-L-R}^7$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-OR}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, -halogen, $-\text{NO}_2$ và $-\text{CN}$, trong đó mỗi R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-L-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-NR}^9(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-O-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$ và $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, và trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, R^{17} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halo, xyano, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl})$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4 \text{ haloalkyl)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl)}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_0\text{-C}_4 \text{ alkyl)}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-(C}_0\text{-C}_4$

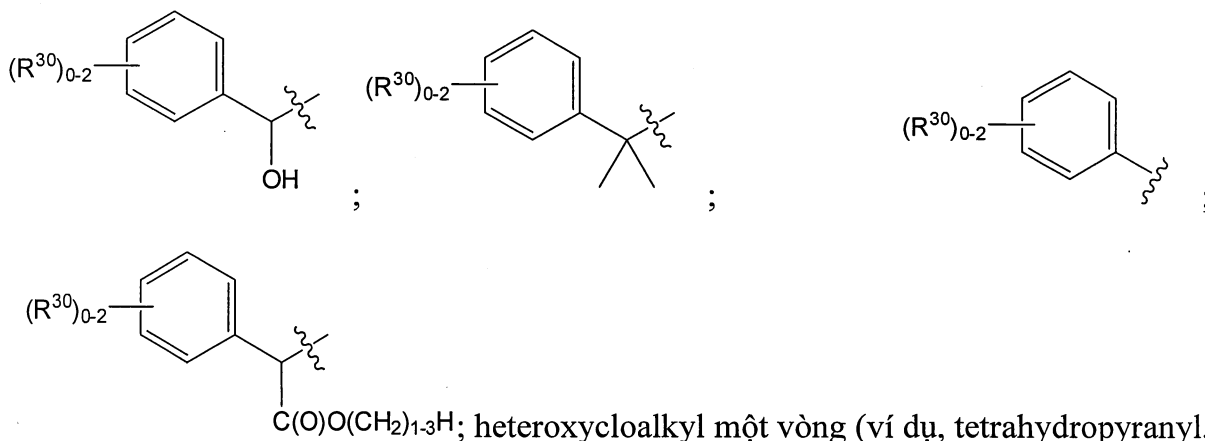
alkyl), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, NO_2 và $-\text{C}(\text{O})\text{-Hca}$ trong đó không nhóm nào trong số alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-. Theo các phương án nhất định, R^{17} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen (ví dụ, F, Cl), $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkoxy})$ không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkoxy})$ (ví dụ, triflometoxy), $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl không được thế})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl không được thế})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl không được thế})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, $-(\text{NH})_{0-1}\text{SO}_2\text{R}^{33}$, $-(\text{NH})_{0-1}\text{COR}^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$ và heteroaryl tùy ý được thế bằng $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, trong đó mỗi R^{33} là $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ xycloalkyl không được thế})$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ heteroxycloalkyl})$ tùy ý được thế bằng $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, và hai R_4 tùy ý cùng nhau tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{17} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafloretyl, axetyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-\text{SO}_2\text{Me}$, -halogen, $-\text{NO}_2$, N_3 , $-\text{SF}_5$, hoặc $-\text{CN}$. R^{17} có thể được thế bằng, ví dụ, một nhóm thế nêu trên, hoặc hai nhóm thế nêu trên.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, ít nhất một trong số R^{17} và hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "A" được thế bằng $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{29}$, trong đó R^{27} được chọn từ H, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$ (ví dụ, diflometyl, triflometyl và các nhóm tương tự), $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-L}-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-NR}^9(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-O}-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, trong đó không nhóm nào trong số heteroxycloalkyl, alkyl hoặc haloalkyl được thế bằng nhóm chứa aryl-, heteroaryl-, xycloalkyl- hoặc heteroxycloalkyl-, và R^{29} là $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ trong đó $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ không được thế bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl-, hoặc R^{27} và R^{29} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành Hca (ví dụ, morpholino, piperazinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl). Theo các phương án nhất định, các nhóm heteroxycloalkyl, alkyl hoặc haloalkyl của R^{27} và R^{29} được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được chọn từ halogen (ví

dù, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -N₃, -SF₅, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀₋₁COR³³, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế), trong đó mỗi R³³ là (C₁-C₆ alkyl không được thế), (C₁-C₆ haloalkyl(C₃-C₈ xycloalkyl không được thế) hoặc (C₃-C₈ heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế), và hai R₄ tùy ý cùng nhau tạo thành oxo. Theo các phương án nhất định, các nhóm heteroxycloalkyl, alkyl hoặc haloalkyl của R²⁷ và R²⁹ tùy ý được thế bằng axetyl, -NH₂, -OH, metoxy, etoxy, triflometoxy, -SO₂Me, -halogen, -NO₂, N₃, -SF₅, hoặc -CN. Theo một phương án, R²⁷ và R²⁹ đều là H. Theo phương án khác, R²⁷ là CH₃ và R²⁹ là H.

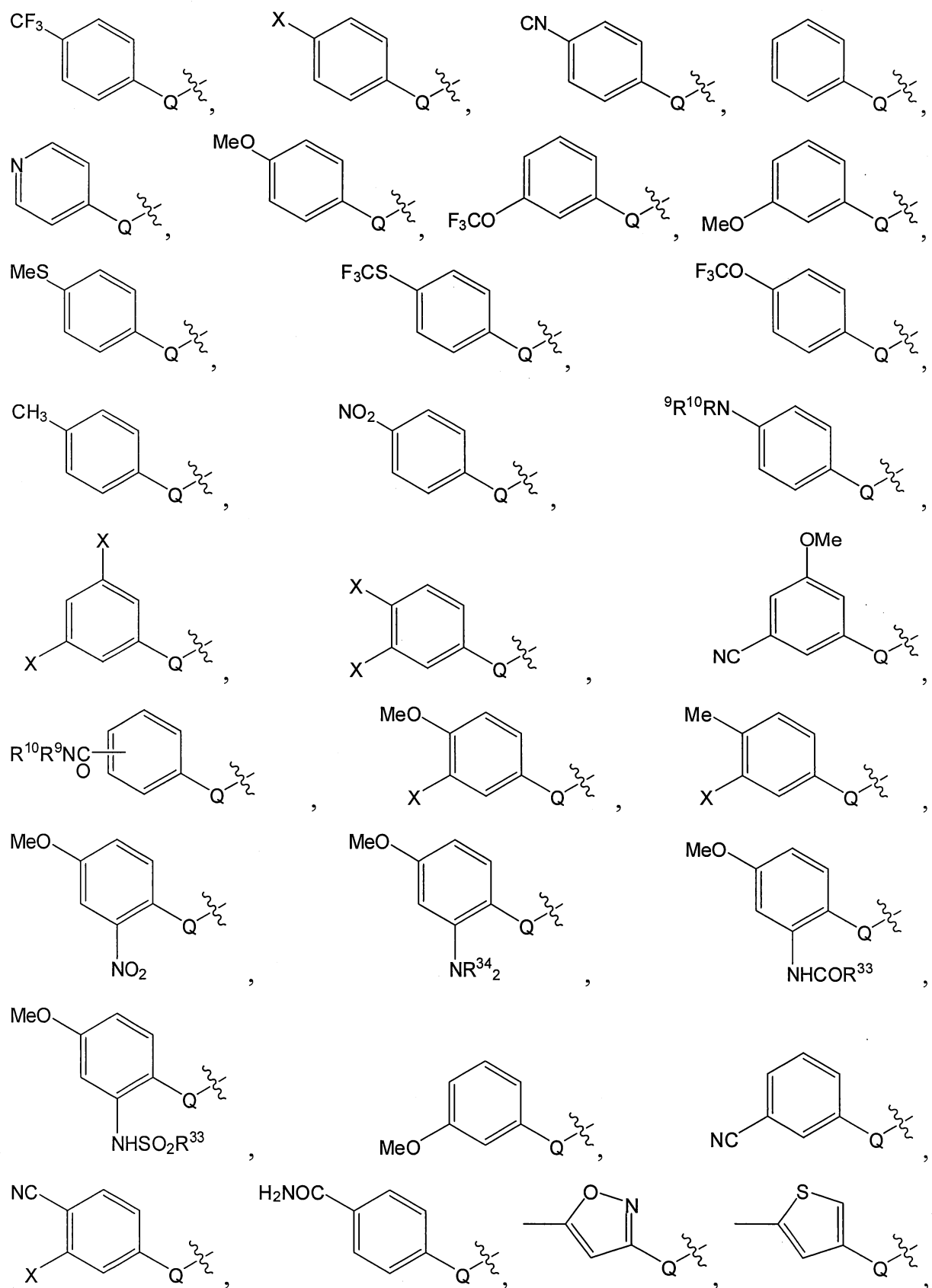
Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, gốc -G-R¹⁷ được chọn từ nhóm bao gồm

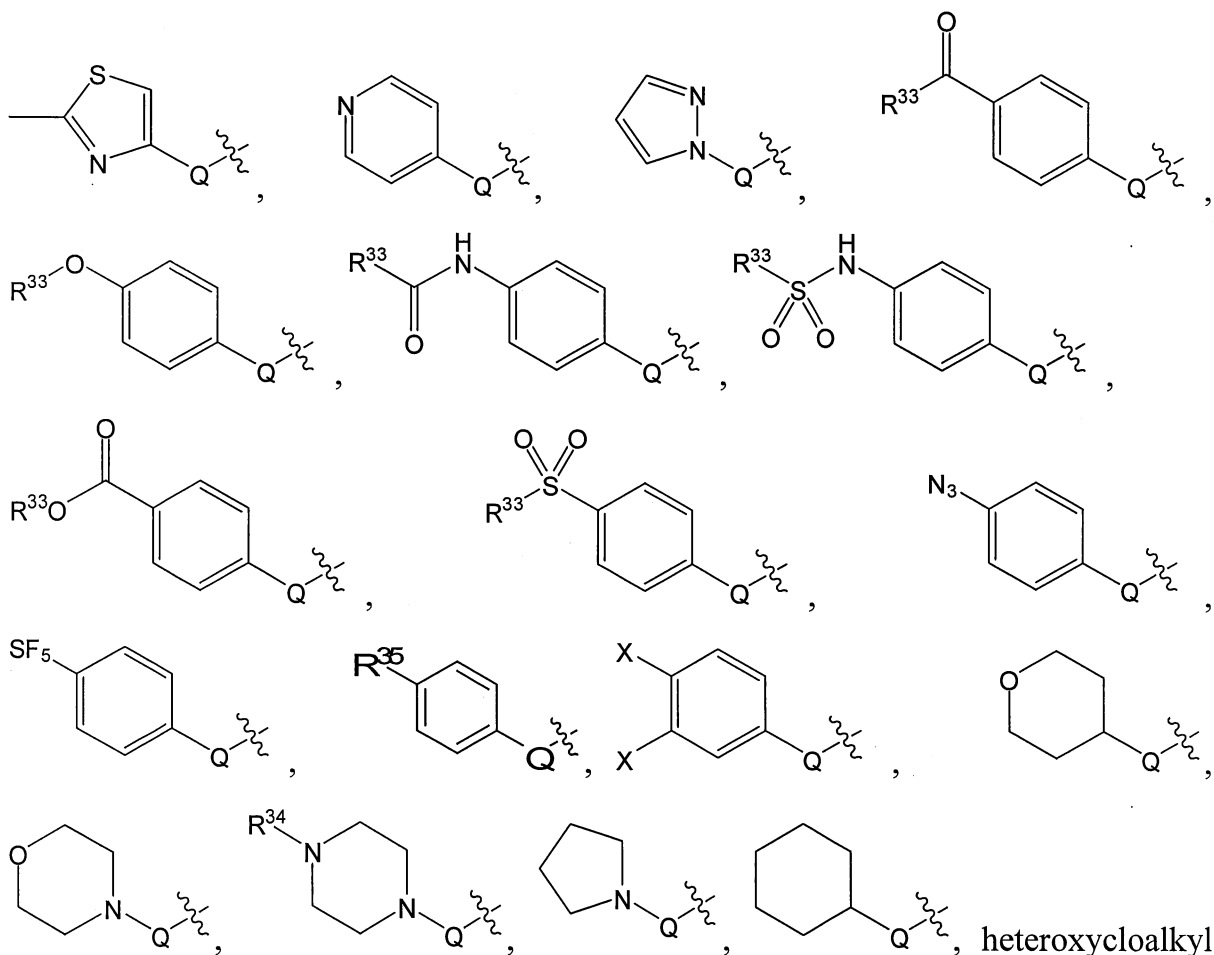




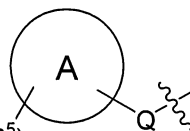
$C(O)O(CH_2)_{1-3}H$; heteroxycloalkyl một vòng (ví dụ, tetrahydropyranyl, morpholiny, piperidiny, piperaziny) được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} , heteroaryl một vòng (ví dụ, pyridyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyroryl, thienyl) được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; heteroarylmetyl một vòng (ví dụ, pyridylmetyl, isoxazolylmetyl, oxazolylmetyl, pyrorylmetyl, thienylmetyl), trong đó heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; hoặc heteroaryloxy một vòng (ví dụ, pyridyloxy, isoxazolyloxy, oxazolyloxy, pyroryloxy, thienyloxy), trong đó heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; trong đó mỗi R^{30} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, F, Cl), (C_1-C_6) alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1-C_6)$ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ alkyl không được thế), $-S(C_1-C_6)$ haloalkyl), $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ alkyl không được thế), $-N(C_1-C_4)$ alkyl không được thế) $_2$, $-N_3$, $-SF_5$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_4)$ alkyl không được thế), $C(O)N(C_1-C_4)$ alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1-C_6)$ alkyl không được thế), $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C_1-C_6) alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C_1-C_6) alkyl không được thế), trong đó mỗi R^{33} là (C_1-C_6) alkyl không được thế), (C_1-C_6) haloalkyl(C_3-C_8 xycloalkyl không được thế) hoặc (C_3-C_8) heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C_1-C_6) alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, R^{30} không được thế trên vòng của R^{17} . Theo các phương án khác, một R^{30} được thế trên vòng này, ví dụ, ở vị trí para của phenyl, vị trí meta của phenyl, hoặc ở vị trí số 3 hoặc 4 của heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl (tính từ vị trí liên kết của Y^4 , Y^6 hoặc hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "C"). Các nhóm cụ thể nhất định của gốc $-G-R^{17}$ sẽ được người có hiểu biết trong lĩnh vực này phát hiện trong các hợp chất được mô tả dưới đây liên quan đến bảng 1. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các kết hợp của các gốc $-G-R^{17}$ với các kết hợp phụ của các dấu hiệu được bộc lộ ở đây cũng được dự tính một cách cụ thể.

Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức (XIV)-(XLI) như được mô tả trên đây, gốc -G-R¹⁷ được chọn từ

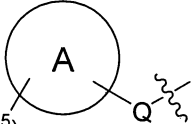
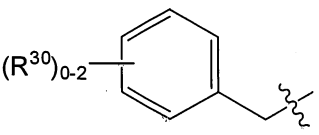


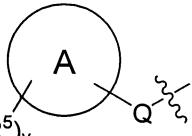


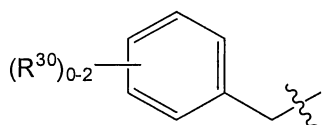
tùy ý được thế bằng alkyl và/hoặc halogen, -Q-heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₄ alkyl) không được thế và/hoặc halogen, H, C(O)tBu và isopropyl, trong đó mỗi X độc lập là F, Cl hoặc Br (tốt hơn là F hoặc Cl), mỗi R³³ là (C₁-C₄ alkyl) không được thế, (C₁-C₄ haloalkyl) không được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng alkyl không được thế, (C₁-C₄ alkyl) không được thế, (C₁-C₄ haloalkyl) không được thế hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng alkyl không được thế, và mỗi R³⁵ là heteroxycloalkyl, tùy ý được thế bằng alkyl không được thế. Theo các phương án nhất định này, Q là liên kết đơn, -CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -CHF-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(OH)-, -CH(COOMe)-, -CH(COOEt)-, -C(O)- hoặc -S(O)₂-. Người có



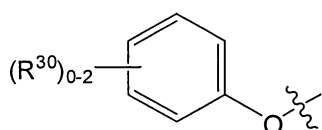
hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là gốc (R⁵)_y và các gốc G-R¹⁷ được mô tả trên đây có thể được kết hợp theo cách kết hợp gần như bất kỳ, và các kết hợp này là được dự tính một cách đặc biệt theo phần bộc lộ này. Ví dụ, theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIV)-(XX) như được mô tả

trên đây, cả gốc $(R^5)_y$  và gốc $-G-R^{17}$ đều là  (ví dụ,

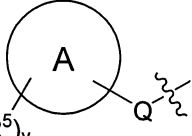
4-flobenzyl hoặc 4-xyanobenzyl). Theo các phương án khác, gốc $(R^5)_y$  là

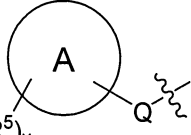


(ví dụ, 4-flobenzyl hoặc 4-xyanobenzyl), và gốc $-G-R^{17}$ là

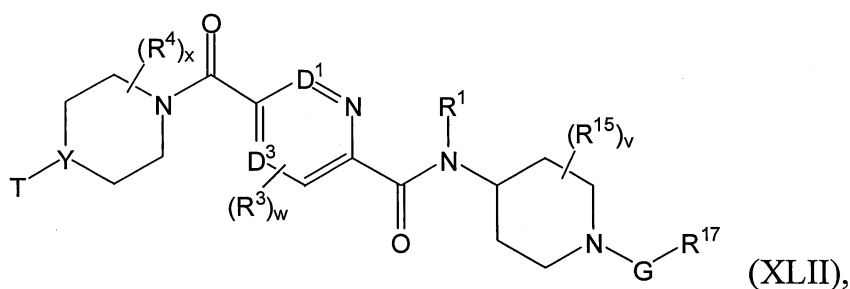


(ví dụ, 4-metylphenoxy, 4-metoxypheoxy, 4-clophenoxy, 4-xyanophenoxy, 4-xyano-2-metoxypheoxy, 3-metylphenoxy, 3-metoxypheoxy, 3-flophenoxy hoặc 3-xyanophenoxy). Tất nhiên, người có hiểu biết trong lĩnh vực này

cũng sẽ hiểu được là các cách kết hợp khác của $(R^5)_y$  và $-G-R^{17}$ cũng có thể

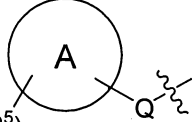
được sử dụng. Các kết hợp này giữa $(R^5)_y$  và $-G-R^{17}$ cùng với các kết hợp khác của các dấu hiệu được mô tả ở đây được dự tính một cách đặc biệt theo phần bộc lộ này.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLII):

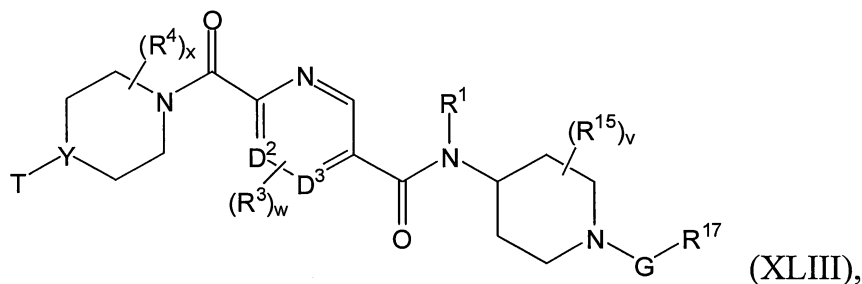


trong đó tất cả các biến số được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLI). Theo các phương án nhất định của các

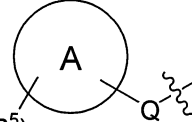
hợp chất có công thức cấu trúc (XXI), T là H. Theo các phương án nhất định của các

hợp chất có công thức cấu trúc (XLII), T là $(R^5)_y$  như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLI), và $-G-R^{17}$ là benzoyl, benzensulfonyl, phenyl, 1-phenyletyl, 1-metyl-1-phenyletyl, $-\text{CH}(\text{CO}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{H})\text{-phenyl}$ được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây, hoặc 4-metoxibenzyl, $-\text{C}(\text{O})\text{-Cak}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{-Cak}$. Theo các phương án nhất định, $G-R^{17}$ là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLI), và T là benzoyl, benzensulfonyl, 1-metyl-1-phenyletyl, heteroxycloalkyl, heteroarylmetyl hoặc heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây, hoặc 3,5-diflobenzyl, $-\text{C}(\text{O})\text{-Cak}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{C}(\text{O})\text{-}$ hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLIII):

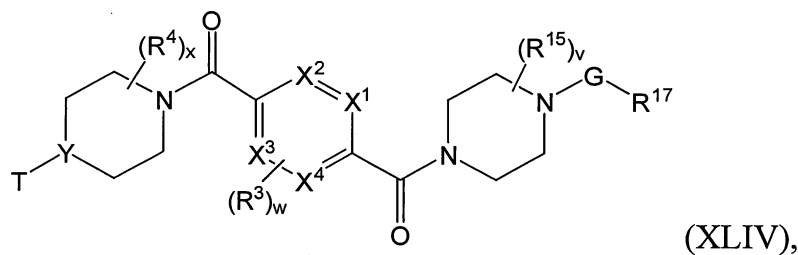


trong đó các biến số được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLII). Theo các phương án nhất định của các hợp chất có công thức cấu trúc (XLIII), T là H. Theo các phương án nhất định của các

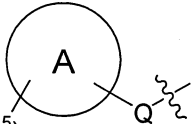
hợp chất có công thức cấu trúc (XLIII), T là $(R^5)_y$  như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLII), và $-G-R^{17}$ là benzoyl, benzensulfonyl, phenyl, 1-phenyletyl, 1-metyl-1-phenyletyl, $-\text{CH}(\text{CO}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{H})\text{-phenyl}$ được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây, hoặc 4-metoxibenzyl, $-\text{C}(\text{O})\text{-Cak}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{-Cak}$. Theo các phương án nhất định, $G-R^{17}$ là như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLII), và T là benzoyl, benzensulfonyl,

1-metyl-1-phenyletyl, heteroxycloalkyl, heteroarylmetyl hoặc heteroaryl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây, hoặc 3,5-diflobenzyl, -C(O)-Cak, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})C(O)-$ hoặc $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

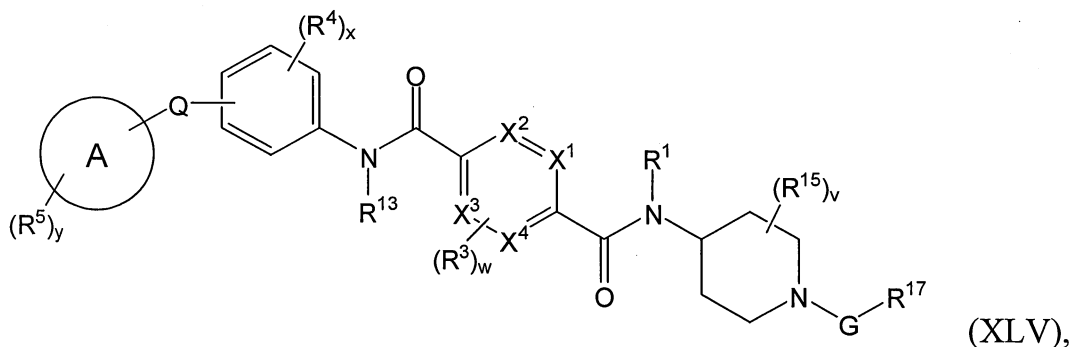
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLIV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, T là $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$. Theo các

phương án khác, . Theo các phương án nhất định, gốc T và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, 2-phenyletyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

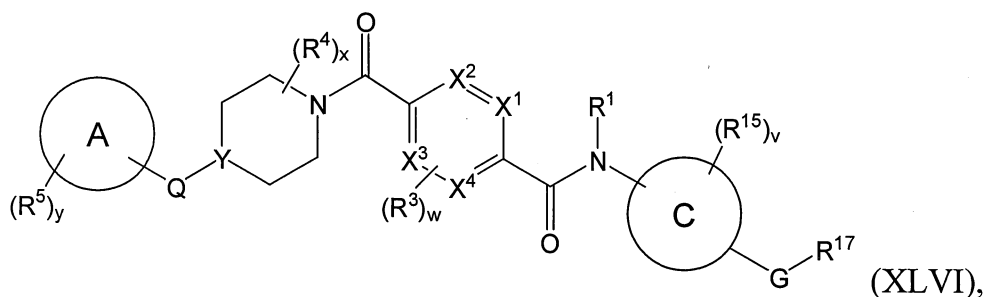
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Q và NR^{13} được thế ở vị trí *para* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, Q và NR^{13} được thế ở vị trí *meta* so với nhau trên phenylen.

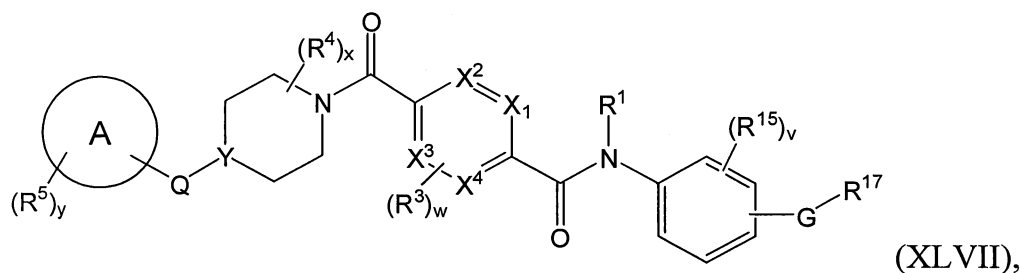
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLVI):



trong đó hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "C" là heteroarylen (ví dụ, heteroarylen một vòng), một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu "C" là pyrazolylen (ví dụ, 1,3-pyrazolylen), pyridylen (ví dụ, 2,5-pyridylen). Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

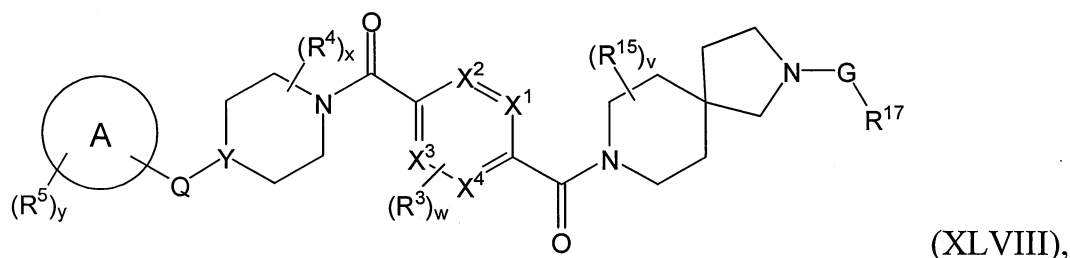
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLVII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

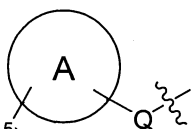
số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, phenylmethoxy, $-C(O)NHCH_2$ -phenyl, heteroaryl, hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, G và NR^1 được thế ở vị trí *para* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *meta* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *ortho* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLVIII):

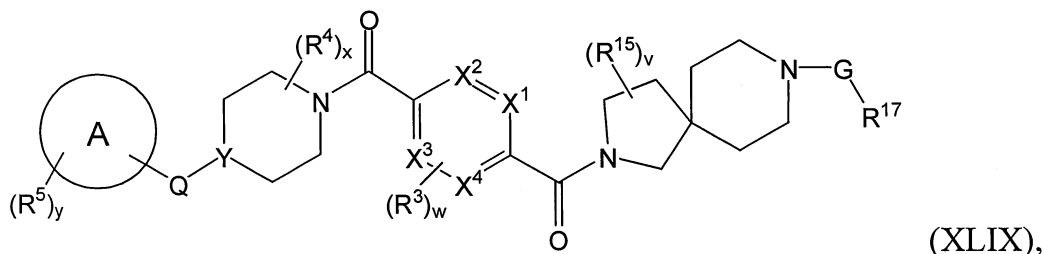


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ; mỗi nhóm trong số v R^{15} có thể được bố trí trên vòng ngưng tụ spiro; và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được

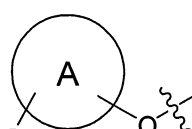
mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Ví dụ,

theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$  và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

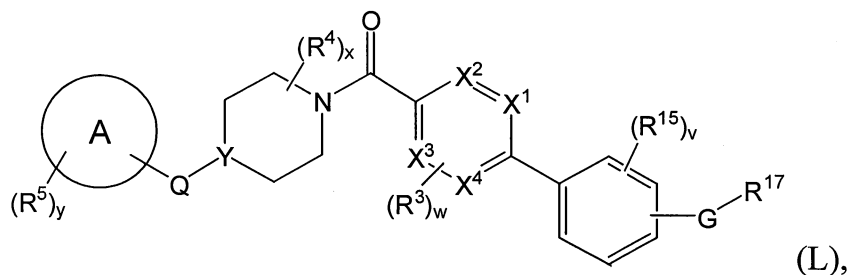
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (XLIX):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ; mỗi nhóm trong số v R^{15} có thể được bố trí trên vòng ngưng tụ spiro; và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Ví dụ,

theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$  và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

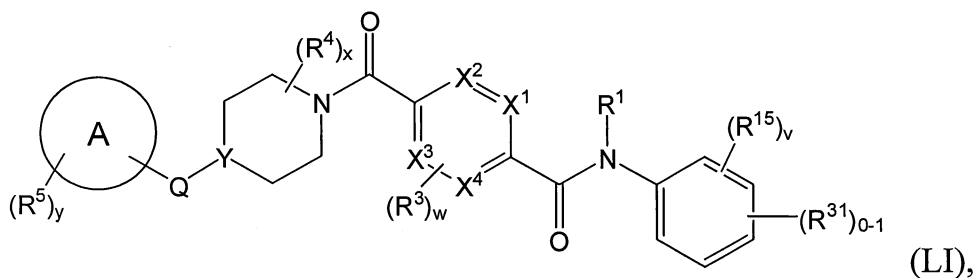
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (L):



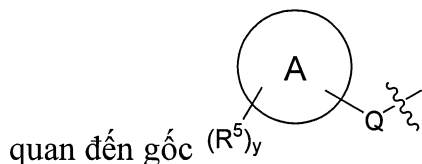
trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, phenylmethoxy, $-C(O)NHCH_2$ -phenyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, G và NR^1 được thế ở vị trí *para* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *meta* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *ortho* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

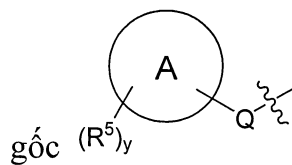
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LI):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , R^{31} được xác định như được mô tả trên đây cho R^{30} liên



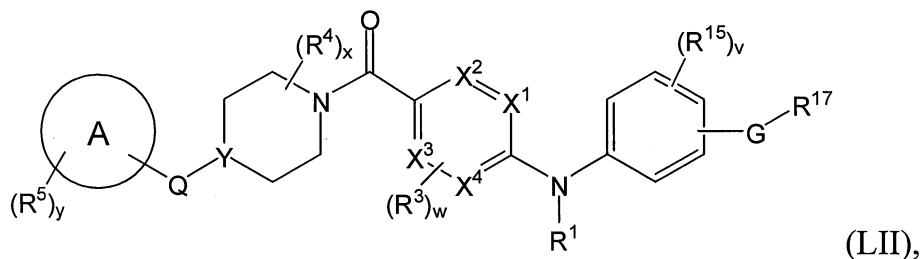
lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo các phương án nhất định, R^{31} là Br. Theo các phương án nhất định,



là benzyl với 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, G và NR^1 được thế ở vị trí *para* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *meta* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *ortho* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

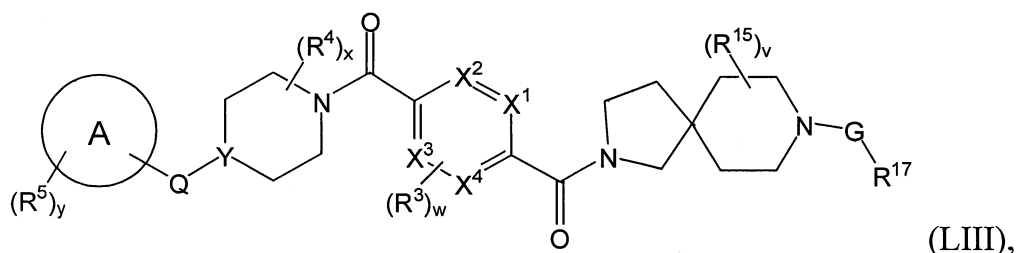
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl, phenoxy, phenylmethoxy, $-C(O)NHCH_2$ -phenyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, G và NR^1 được thế ở vị trí *para* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *meta* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, G và NR^1 được thế ở vị trí *ortho* so với nhau trên phenylen. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

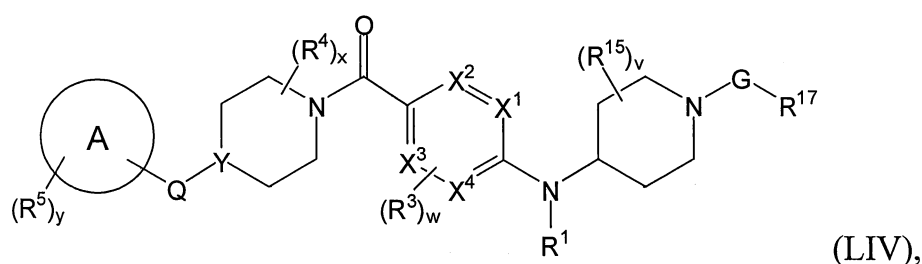
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LIII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ; mỗi nhóm trong số v R^{15} có thể được bố trí trên vòng ngưng tụ spiro; và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Ví dụ,

theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LIV):

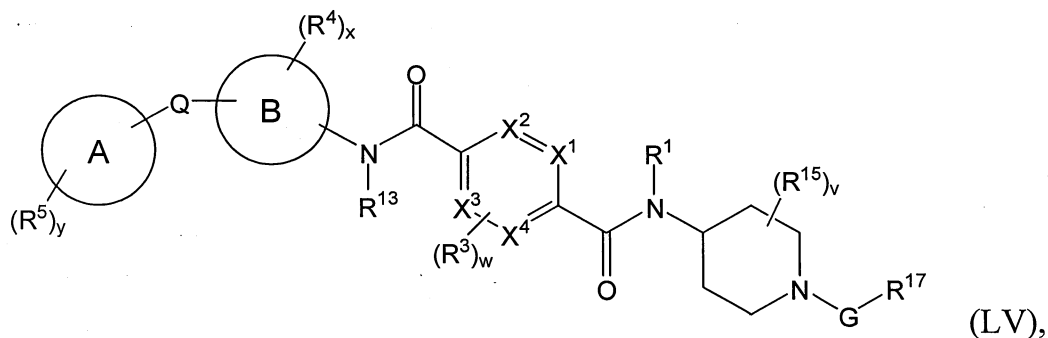


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc

$G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

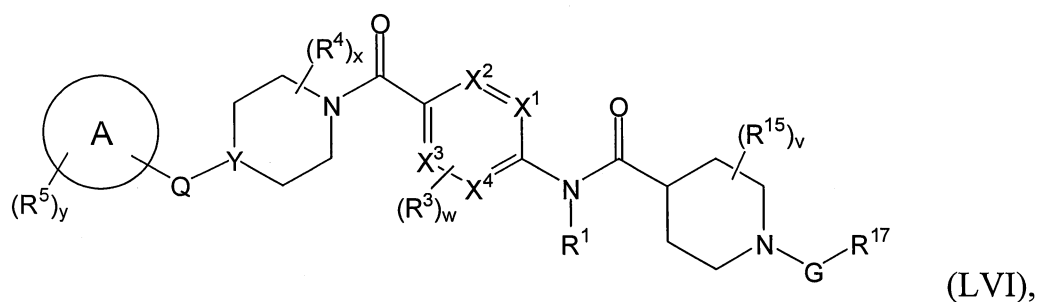
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LV):



trong đó hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là heteroarylen, một hoặc hai trong số X¹, X², X³ và X⁴ là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R³, và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X¹ là N và X², X³ và X⁴ là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R³. Ví dụ, theo các

phương án nhất định, gốc (R⁵)_y và gốc G-R¹⁷ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R³⁰ như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là pyrazolylen (ví dụ, 1,3-pyrazolylen).

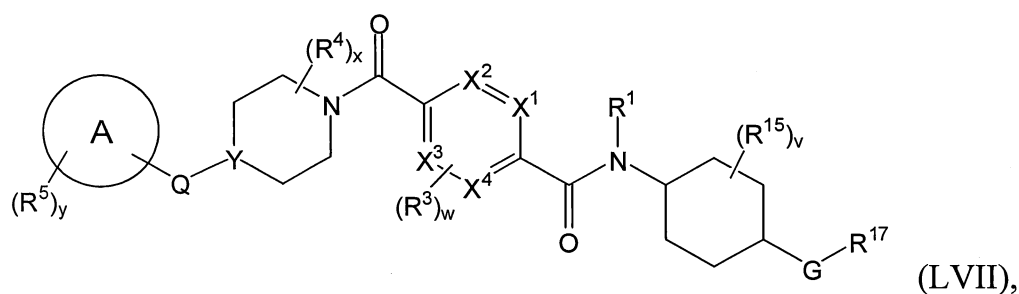
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LVI):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

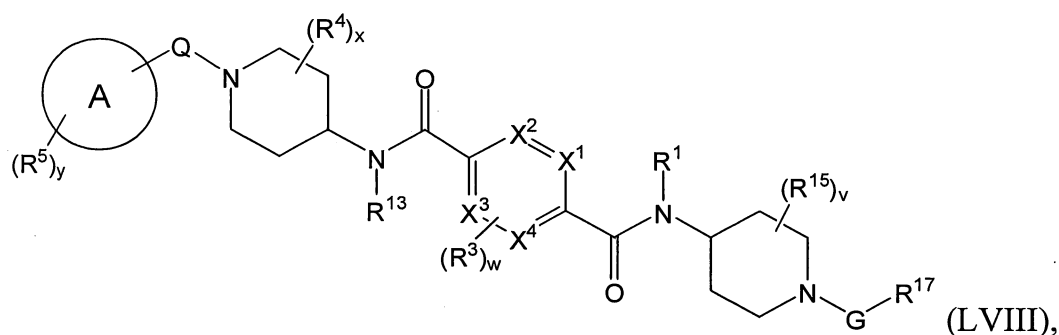
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LVII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Các gốc NR^1 và G- R^{17} có thể, ví dụ, được thế ở dạng cis so với nhau trên vòng xyclohexan. Theo các phương án khác, các gốc NR^1 và G- R^{17} được thế ở dạng trans so với nhau trên vòng xyclohexan. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

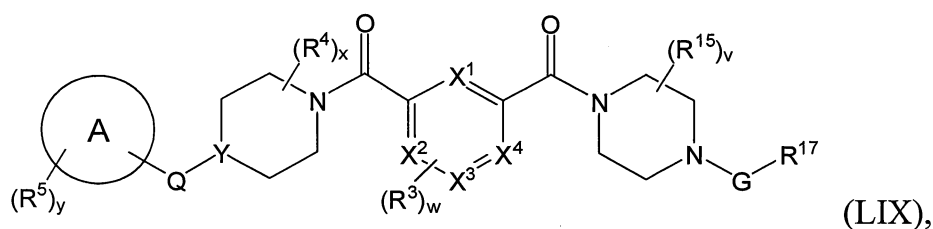
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LVIII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

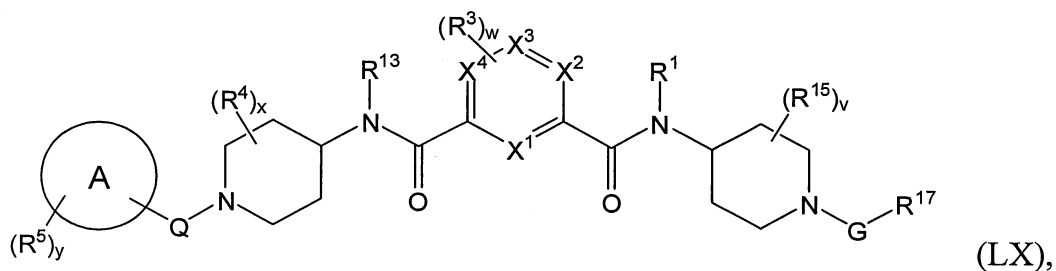
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LIX):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, 2-phenyletyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

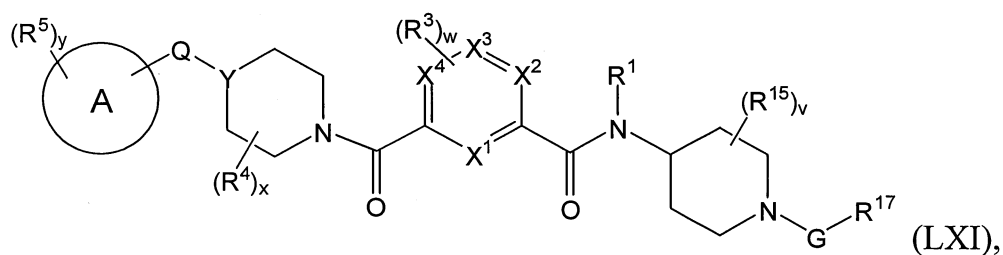
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LX):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXI):

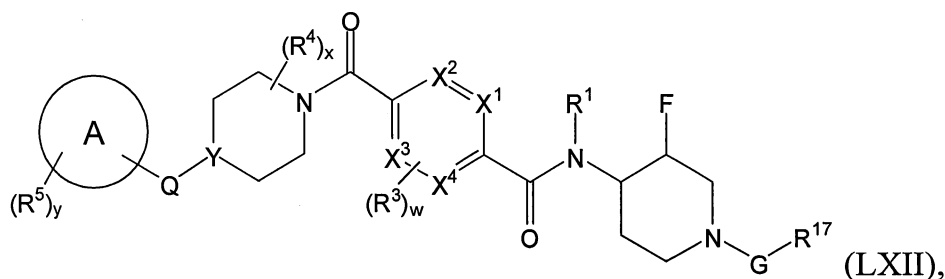


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

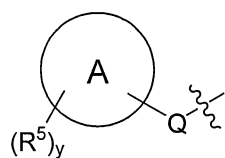
số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô

tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXII):

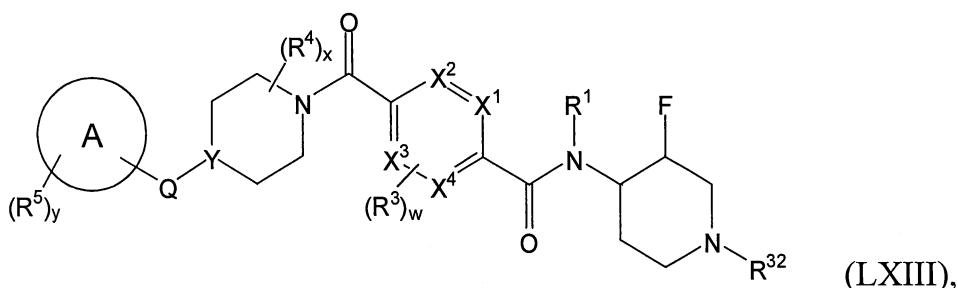


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo các phương án nhất định, nguyên tử flo và $-NR^1$ - được bố trí ở dạng cis so với nhau trên piperidin. Theo các phương án nhất định, gốc



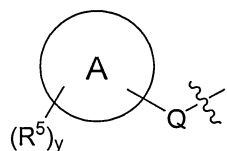
và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXIII):



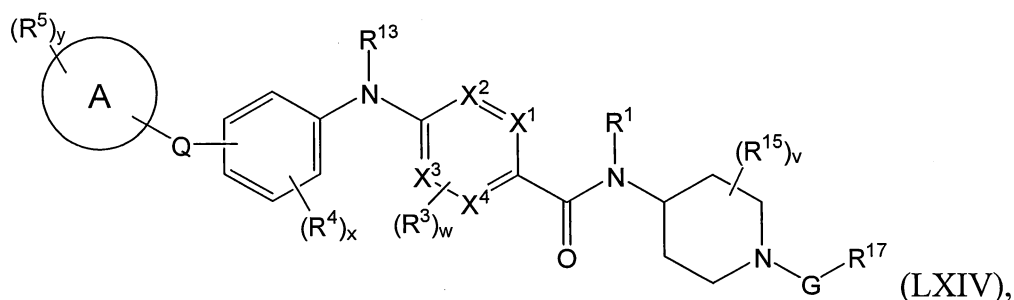
trong đó R^{32} là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như

được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . và các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XIV). Theo các phương án nhất định, R^{32} là H hoặc methyl. Theo các phương án nhất định, nguyên tử flo và $-NR^1$ được bố trí ở dạng cis so với nhau trên piperidin. Theo các phương án nhất định, gốc



và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

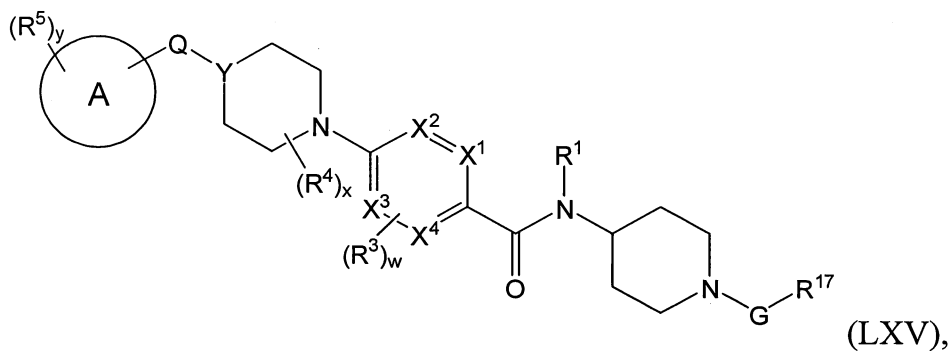
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXIV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Q và NR^{13} được thế ở vị trí para so với nhau trên phenylen. Theo các phương án khác, Q và NR^{13} được thế ở vị trí meta so với nhau trên phenylen.

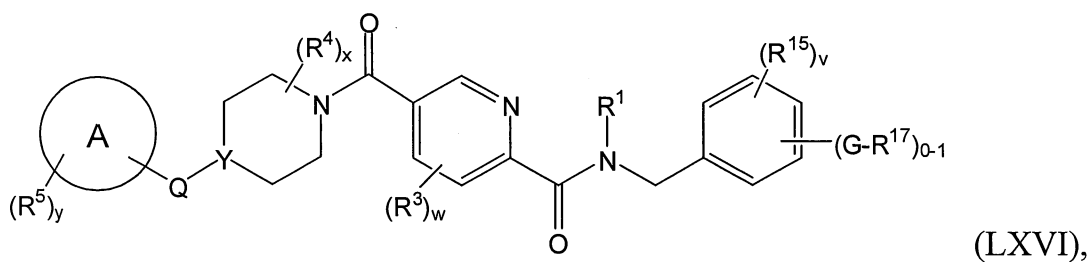
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXVI):

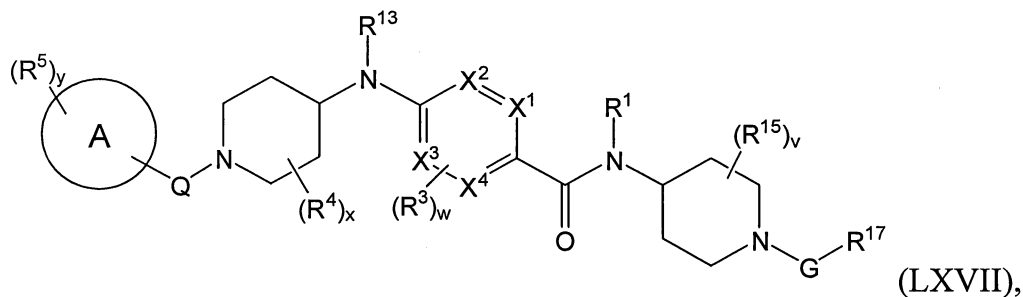


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII), và gốc $G-R^{17}$ là tùy ý. Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $G-R^{17}$ là

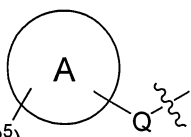
nhóm không có mặt. Theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc

G-R¹⁷ (nếu có) độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R³⁰ như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R⁴.

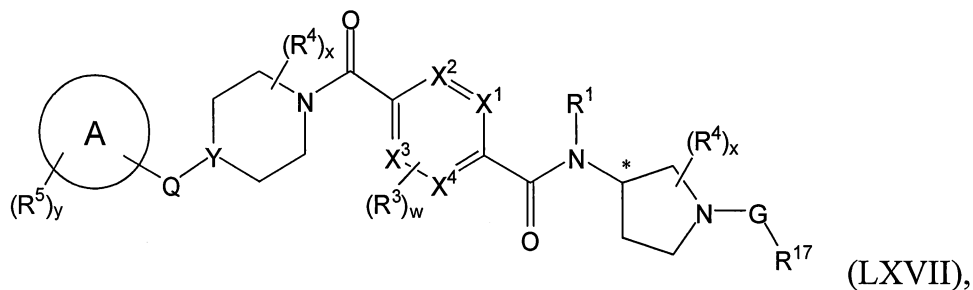
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXVII):



trong đó một hoặc hai trong số X¹, X², X³ và X⁴ là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R³, và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X¹ là N và X², X³ và X⁴ là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R³. Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc  và gốc G-R¹⁷ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R³⁰ như được mô tả trên đây.

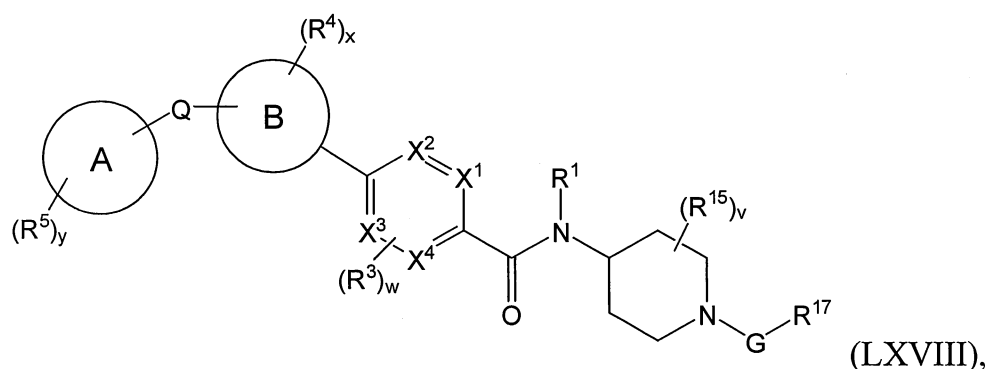
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXVIII):



trong đó một hoặc hai trong số X¹, X², X³ và X⁴ là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R³, và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X¹ là N và X², X³ và X⁴ là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, tâm lập thể được biểu thị bằng “*” là raxemic. Theo các phương án khác, nó được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, ở cấu hình (R) (tức là liên kết cacbon- NR^1 được bố trí phía trên mặt phẳng tờ giấy). Theo các phương án khác, nó được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, ở cấu hình (S) (tức là liên kết cacbon- NR^1 được bố trí phía dưới mặt phẳng tờ giấy). Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

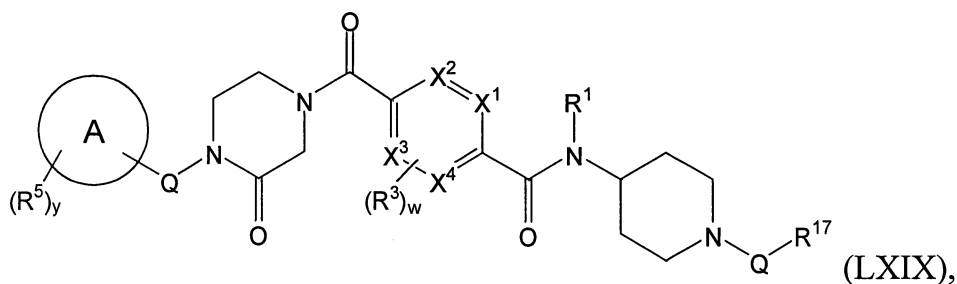
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXVIII):



trong đó hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là heteroarylen, một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 .

Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, hệ vòng được biểu thị bằng ký hiệu “B” là triazolylen (ví dụ, 1,2,3-triazol-1,4-ylen).

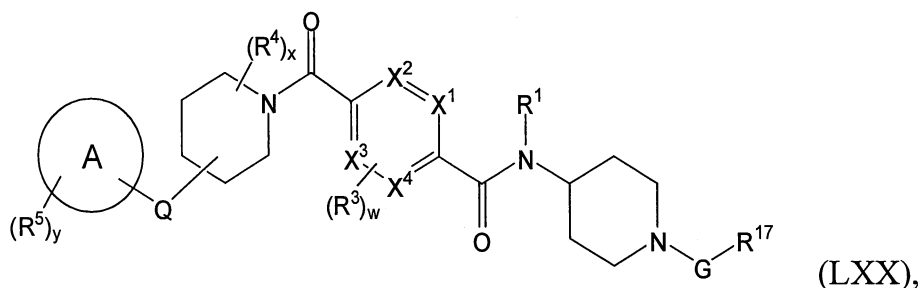
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXIX):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXX):



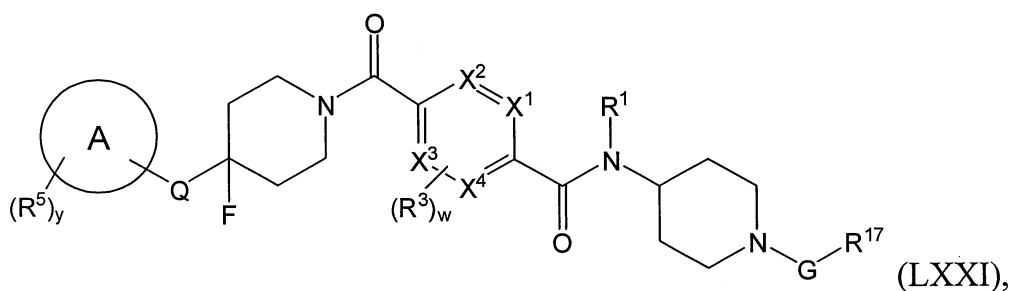
trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl, benzoyl, 1-flo-1-phenylmetyl, phenoxy hoặc phenyl được thế

bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định,

gốc $(R^5)_y$ được liên kết ở vị trí số 4 của piperidin. Theo các phương án khác, nó được liên kết ở vị trí số 3 của piperidin. Theo các phương án khác, nó được liên kết ở vị trí số 2 của piperidin.

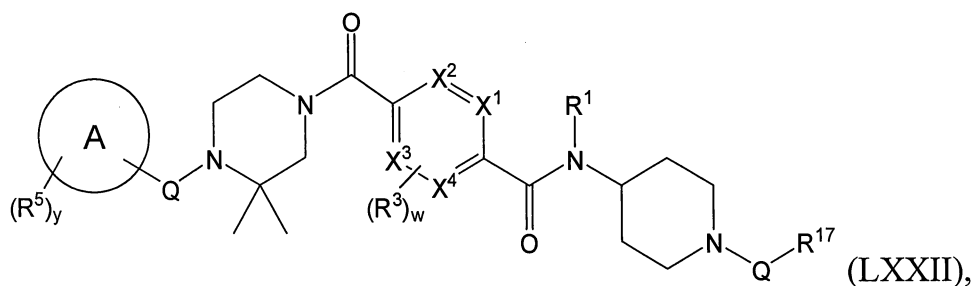
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXI):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, benzoyl, 1-flo-1-phenylmetyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

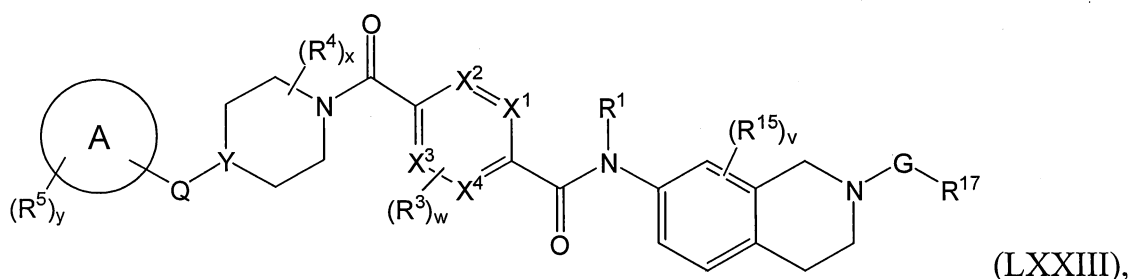
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

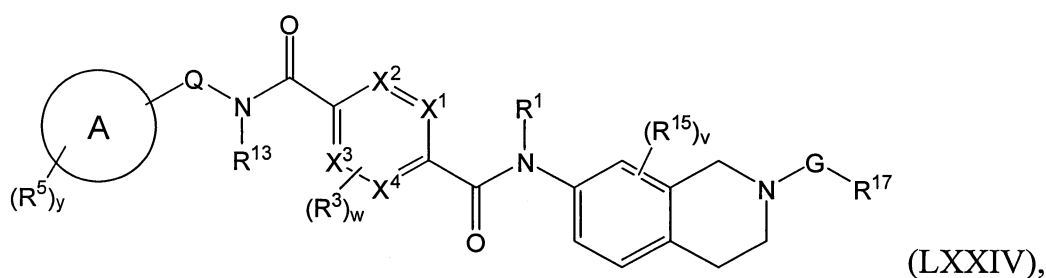
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXIII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ; mỗi nhóm trong số các R^{15} được thế trên vòng 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin; và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm

R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

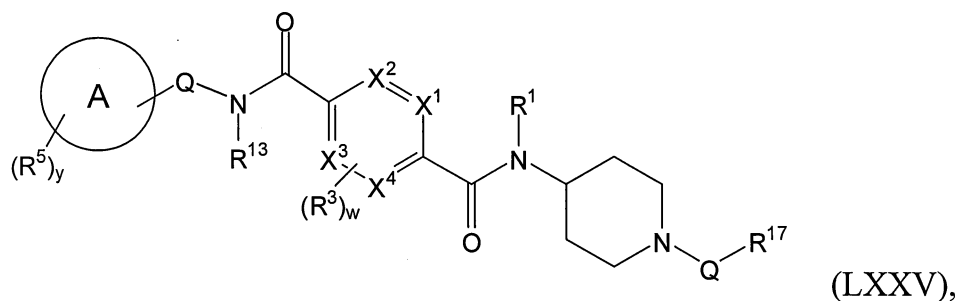
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXIV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 ; mỗi nhóm trong số các R^{15} được thế trên vòng 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin; và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm

R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

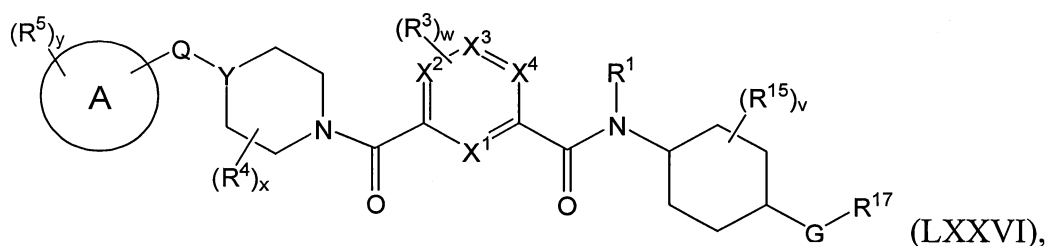
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc G- R^{17} độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án khác, gốc Q là -O-CH₂-CH₂-.

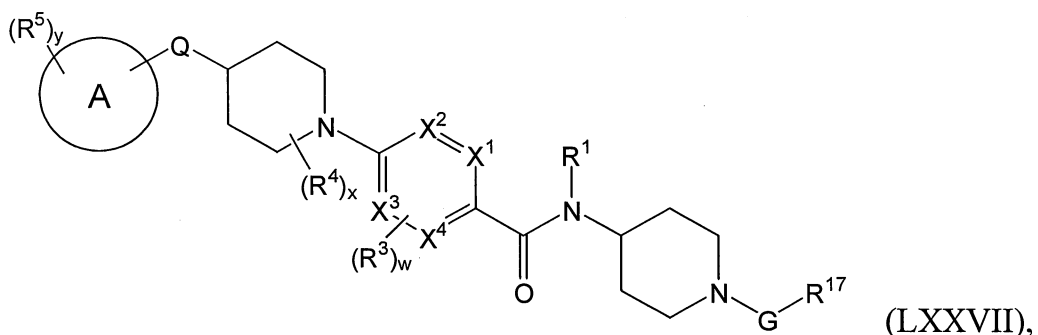
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXVI):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, NR^1 và $-G-R^{17}$ được bố trí ở dạng cis so với nhau trên vòng xyclohexan. Theo các phương án khác, NR^1 và $-G-R^{17}$ được bố trí ở dạng trans so với nhau trên vòng xyclohexan. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế bằng một trong số x nhóm R^4 .

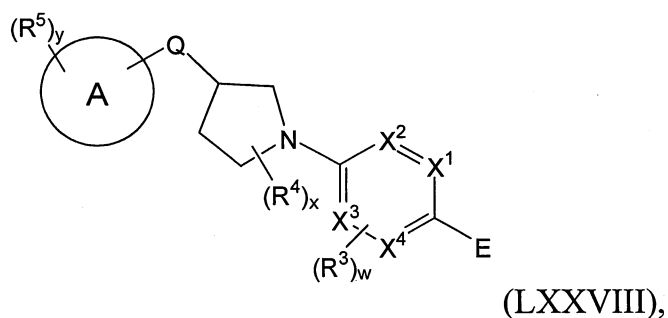
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXVII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong

số w nhóm R^3 . Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc $(R^5)_y$ và gốc $G-R^{17}$ độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

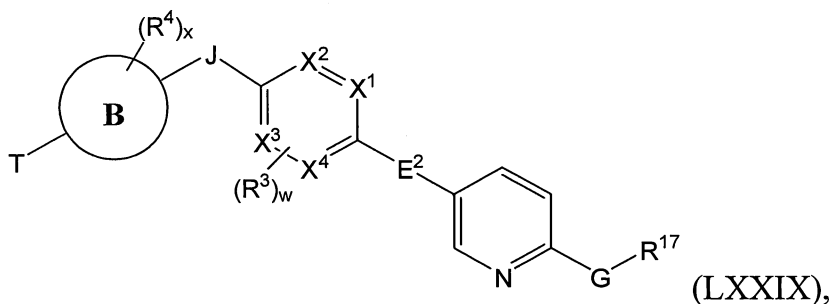
Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXVIII):



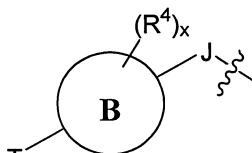
trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Gốc E có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất

định, gốc $(R^5)_y$ và gốc E độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXIX):

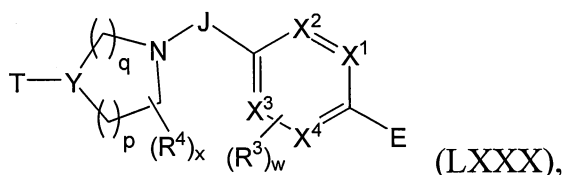


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , E^2 là $-\text{CONR}^1-$ (ví dụ, $-\text{CONH}-$) hoặc $-\text{NR}^1\text{CO}-$ (ví dụ, $-\text{NHCO}-$), và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Gốc $-\text{G}-\text{R}^{17}$ có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công



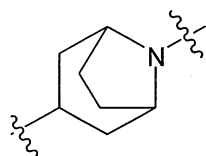
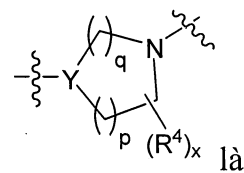
thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Độc lập là, gốc T có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T và gốc $\text{G}-\text{R}^{17}$ độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án khác, G là O, CH_2 , hoặc SO_2 .

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXX):

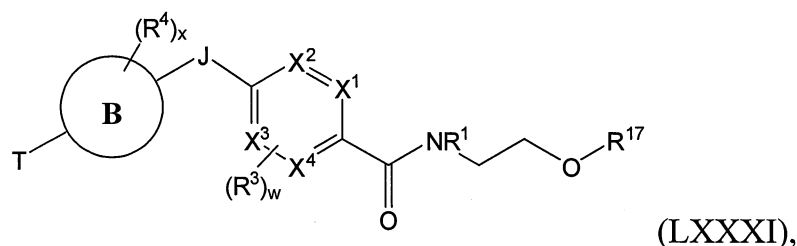


trong đó hai R^4 trên các nguyên tử cacbon khác nhau kết hợp để tạo thành cầu (C_1-C_4 alkylen), một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Gốc E có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Độc lập là, gốc T có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LVII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T độc lập là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, Y là N. Theo các phương án khác, Y là CH hoặc C được thế

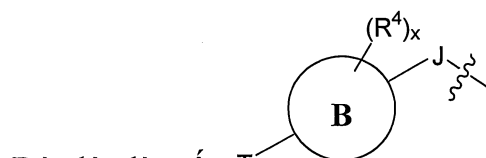
bằng một trong số x nhóm R^4 . Theo các phương án nhất định, gốc



Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXXI):

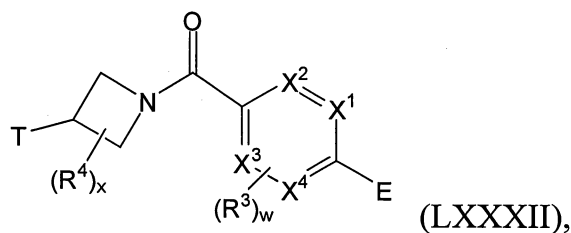


trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo một phương án, R^1 là H. Gốc $-R^{17}$ có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII).



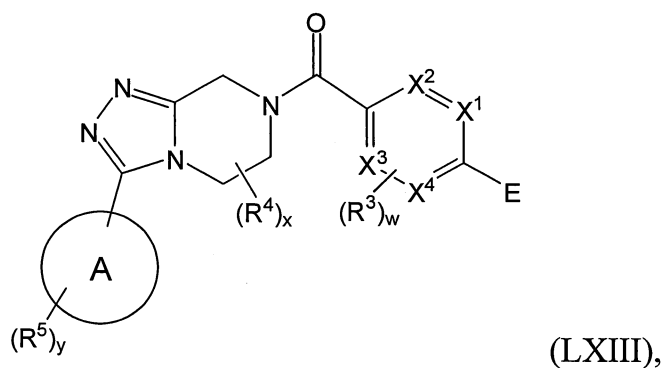
Độc lập là, gốc T có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây; và gốc R^{17} là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXXII):



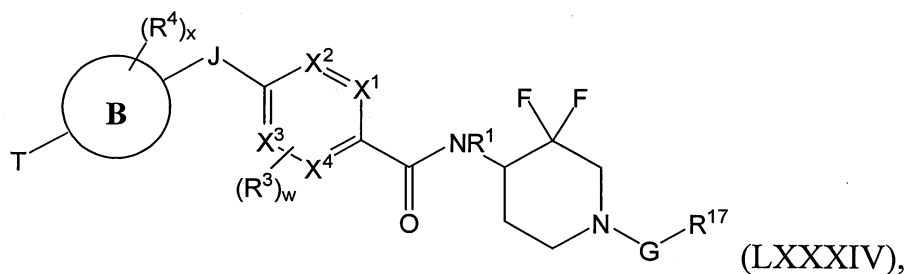
trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Gốc E có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Độc lập là, gốc T có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXXIII):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XLIII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Gốc E có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Gốc A- $(R^5)_y$ độc lập là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (LXXXIV):



trong đó một hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và còn lại là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 , và tất cả các biến số khác là được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(XXII). Theo một phương án, X^1 là N và X^2 , X^3 và X^4 là CH hoặc C được thế bằng một trong số w nhóm R^3 . Theo một phương án, R^1 là H. Gốc $-G-R^{17}$ có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-

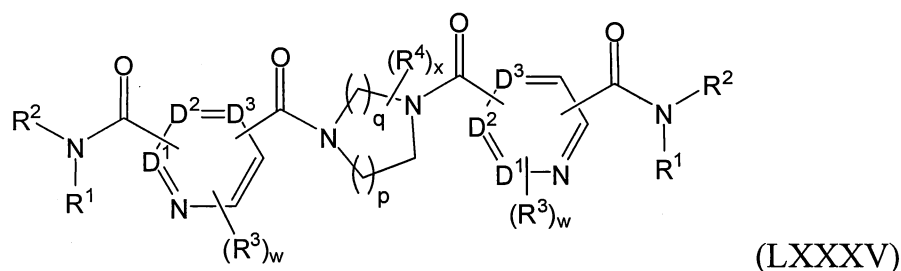
(LXXVIII). Độc lập là, gốc có thể là, ví dụ, như được mô tả liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVIII). Ví dụ, theo các phương án nhất định, gốc T là benzyl, phenoxy hoặc phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây; và gốc R^{17} là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} như được mô tả trên đây.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc

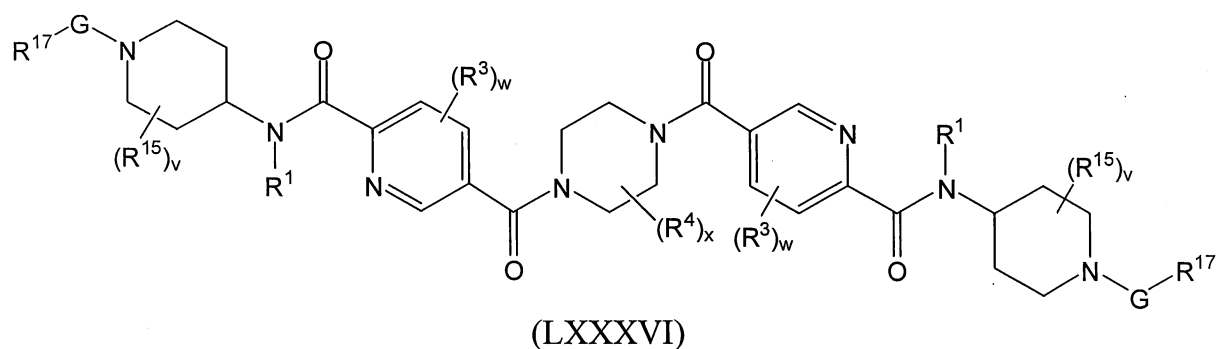
(XIII)-(LXXVIII), gốc là *p*-(triflometyl)phenyl, *p*-flophenoxy, *m*-clo-*p*-xyanophenoxy, *p*-triflometylphenoxy, *m,p*-diflophenoxy, *m*-xyanophenoxy, *p*-clobenzoyl, 2-(*p*-flophenoxy)ethyl, *m*-metoxyphenyl, *m*-flo-*p*-metoxybenzyl, *p*-methylbenzyl, α ,*p*-diflobenzyl, *p*-flo- α -hydroxybenzyl, 1-metyl-1-phenyletyl, *p*-clophenyl, *p*-xyanophenoxy, benzensulfonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 5-metylisoxazol-3-yl, *p*-flobenzensulfonyl, *p*-metoxybenzensulfonyl, benzyl, *p*-xyano-*o*-metoxyphenoxy, *p*-metoxybenzoyl, *p*-metoxyphenoxy, benzoyl, *p*-flobenzoyl, xyclohexancacbonyl, *p*-metoxybenzoyl, xyclohexylmetyl, pyrid-4-yl, pyrid-4-ylmetyl,

phenoxy, phenyl, phenetyl, *p*-metoxyphenyl, *p*-flophenyl, *p*-xyanophenyl, *p*-(triflometyl)benzyl, *p*-metoxybenzyl, *p*-flobenzyl, *m,m*-diflobenzyl, *p*-carbamoylbenzyl, *p*-(pentaflorsulfanyl)benzyl, *p*-(pentaflorsulfanyl)phenoxy, *p*-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy, *p*-(xyclopropylsulfonyl)benzyl, *p*-(metylsulfonyl)benzyl, *p*-(metylsulfonyl)phenoxy, *p*-(triflometylsulfonyl)phenoxy, *p*-(triflometylsulfonyl)phenyl, *p*-(metylsulfonyl)phenyl, *p*-(dimetylcarbamoyl)benzyl, *p*-(isopropylsulfonyl)phenyl, *p*-(xyclopropylsulfonyl)phenyl, *p*-azidobenzoyl, *o,p*-diflobenzoyl, *o,p*-diflobenzoxy, pyridin-3-yloxy, pyridin-4-yloxy, *m,p*-diflobenzoyl, *p*-flobenzyl, *p*-(1-pyrolidinyl)benzyl, *p*-(triflometylthio)phenoxy, *m*-(xyclopropanecarboxamido)phenoxy, *p*-axetamidophenoxy, *m*-axetamidophenoxy, *p*-xyclopropanecarboxamidophenoxy, *p*-morpholinobenzoyl, *p*-(4-metylpiperzin-1-yl)benzoyl, *p*-metoxy-*o*-nitrophenoxy, *p*-(metylsulfinyl)benzoyl, *p*-(metylsulfonamido)benzoyl, *p*-nitrophenoxy, *p*-aminophenoxy hoặc *p*-xyanobenzyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức cấu trúc (LXXXV):



trong đó mỗi biến số trong số các biến số được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(LXXXIV). Ví dụ, theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (LXXXVI):



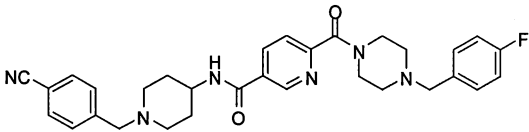
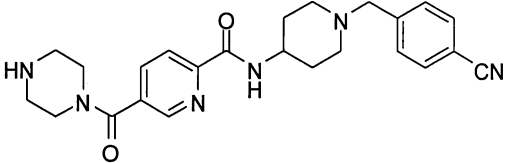
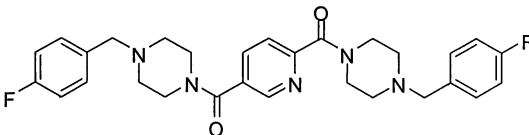
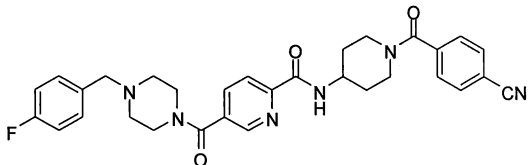
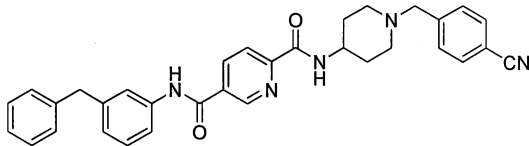
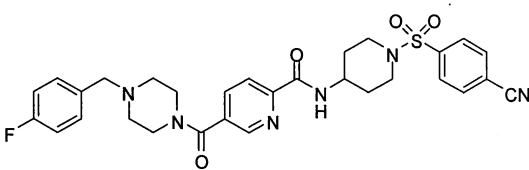
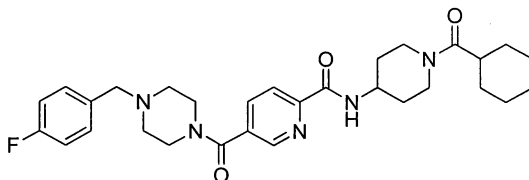
trong đó mỗi biến số trong số các biến số được xác định một cách độc lập như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(LXXVIII).

Theo các phương án nhất định của các hợp chất có các công thức cấu trúc (XIII)-(LXXVI) như được mô tả trên đây, gốc $-G-R^{17}$ là *p*-clobenzyl, *p*-flobenzyl, *p*-xyanobenzyl, *p*-xyano-*m*-flobenzyl, *p*-xyanobenzoyl, *p*-xyanobenzenesulfonyl, xyclohexanacarbonyl, benzoyl, benzyl, phenyl, xyclohexylmetyl, phenoxy, phenylmetoxy, 1-phenyletyl, *p*-nitrophenyl, xyanophenyl, *p*-(triflometyl)phenyl, *p*-bromophenyl, 1H-pyrol-3-yl, 4-morpholinyl, 4-metylpiperazin-1-yl, *p*-xyanobenzylcarbamoyl, *m,m*-diflobenzyl, *p*-flo-*m*-metylbenzyl, *p*-metoxybenzyl, *p*-clobenzyl, *p*-metylbenzoxo, *m*-flopheoxy, *p*-flopheoxy, *m*-xyanophenoxy, *m*-metoxyphenoxy, *m*-metylpheoxy, *p*-xyanophenoxy, *p*-flopheoxy, pyrid-3-yl, thien-3-yl, phenetyl, α -carboetoxybenzyl, pyrid-4-ylmetyl, 1-(*p*-xyanophenyl)-1-metyletyl, *p*-(triflometyl)benzenesulfonyl, *p*-(triflometyl)phenoxy, *p*-(triflometyl)benzyl, *m*-(triflometyl)benzyl, *p*-metylsulfonylbenxyl, *p*-metylsulfonylphenoxy, *p*-axetylphenoxy, *p*-pyrolidinylbenzyl, hoặc *p*-metoxybenzyl.

Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các phương án và các dấu hiệu khác nhau nêu trên có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác được dự tính theo sáng chế. Ví dụ, theo một phương án của các hợp chất nhất định có các công thức cấu trúc (I)-(LXXV) như được mô tả trên đây, Q là $-CH_2-$, như được mô tả trên đây, và G là $-CH_2-$, như được mô tả trên đây. Theo phương án khác của các hợp chất nhất định có các công thức cấu trúc (I)-(LXXV) như được mô tả trên đây, x bằng 0 và mỗi w bằng 0. Theo phương án khác của các hợp chất nhất định có các công thức cấu trúc (I)-(LXXVI), x bằng 0, mỗi w bằng 0 và mỗi v bằng 0.

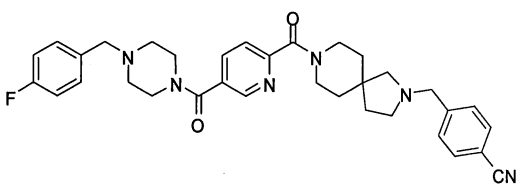
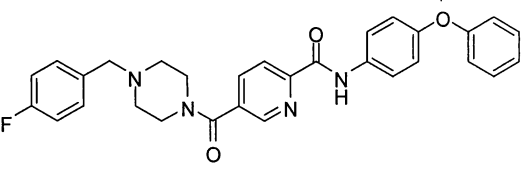
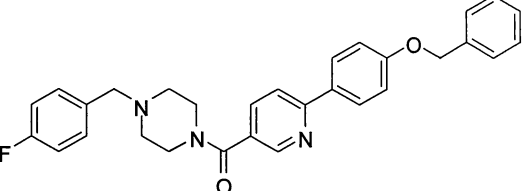
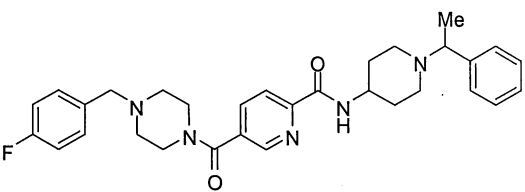
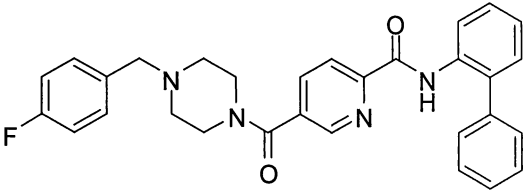
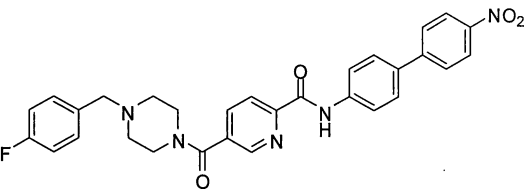
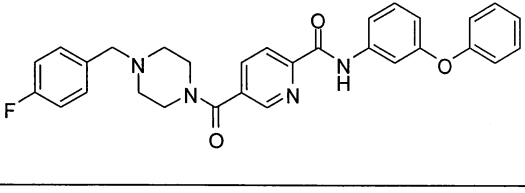
Hơn nữa, các gốc -E và các gốc T-(hệ vòng "B")-J- nêu trên liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(LXXVI) có thể được kết hợp xung quanh pyridin, pyrazin, pyridazin hoặc pyrimidin trung tâm (ví dụ, theo cách bất kỳ trong số các cách được mô tả liên quan đến các công thức cấu trúc (IX)-(XIII)) để tạo thành các phương án bổ sung của các hợp chất được dự tính một cách đặc biệt theo sáng chế.

Ví dụ về các hợp chất có công thức cấu trúc (I) bao gồm các hợp chất được liệt kê trong bảng 1. Các hợp chất này có thể được điều chế theo các sơ đồ chung được mô tả dưới đây, ví dụ, bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả dưới đây trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế..

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
1	<i>N</i> -(4-(4-xyanobenzyl)piperadin-4-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperizin-1-cacbonyl)picolinamit	
2	<i>N</i> -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
3	pyridin-2,5-diylbis((4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon)	
4	<i>N</i> -(1-(4-xyanobenzoyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
5	<i>N</i> ² -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)- <i>N</i> ⁵ -(3-benzylphenyl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
6	<i>N</i> -(4-((4-xyanophenyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
7	<i>N</i> -(1-(xyclohexancacbonyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
8	<i>N</i> -(1-(benzoyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
9	<i>N</i> -(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
10	<i>N</i> -(4-benzylphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
11	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-phenylphenyl)picolinamit	
12	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(3-phenylphenyl)picolinamit	
13	<i>N</i> -(1-(xyclohexylmetyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
14	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(1-(phenyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
15	4-((8-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinoyl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)methyl)benzonitril	
16	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(4-phenoxyphenyl)picolinamit	
17	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-(benzyloxy)phenyl)pyridin-3-yl)metanon	
18	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(1-phenyletyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
19	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(2-phenylphenyl)picolinamit	
20	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(4-(4-nitrophenyl)phenyl) picolinamit	
21	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(3-phenoxyphenyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
22	(6-(3-(benzyloxy)phenyl)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
23	N-(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
24	N-(4-(4-xyanophenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
25	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(4-(4-triflometylphenyl)phenyl)picolinamit	
26	N-(4-benzoylphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
27	N-(4-benzyloxyphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
28	N-(4-bromophenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
29	<i>N</i> -(4-(4-metoxyphenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
30	(6-(4-benzylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
31	4-((2-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)metyl)benzonitril	
32	<i>N</i> -(4-(3-xyanophenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
33	(6-(3-phenylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
34	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenoxyphenylamino)pyridin-3-yl)metanon	
35	(6-(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
36	(6-(4-(xyanobenzyl)piperidin-4-ylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
37	(6-(4-phenylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
38	<i>N</i> ⁵ -(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)- <i>N</i> ² -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
39	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(1H-pyrol-3-yl)phenyl)picolinamit	
40	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-morpholinophenyl)picolinamit	
41	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(4-metyl)piperazin-1-yl)phenyl)picolinamit	
42	(6-(3-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)pyridin-3yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
43	<i>N</i> ⁵ -(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)- <i>N</i> ² -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
44	(6-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
45	<i>N</i> -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)picolinamit	
46	(6-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-carboxamido)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
47	<i>N</i> -(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
48	(6-(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon	
49	<i>N</i> -(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
50	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(1-(4-flo-3-metylbenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
51	<i>N</i> -(1-(4-clobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
52	<i>N</i> -(1-(4-clobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
53	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(4-metylphenoxy)phenyl)picolinamit	
54	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(4-metoxypheoxy)phenyl)picolinamit	
55	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(3-flophenoxy)phenyl)picolinamit	
56	<i>N</i> -(4-(3-xyanophenoxy)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
57	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(4-(3-metoxypheoxy)phenyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
58	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N-(4-(3-metylphenoxy)phenyl)picolinamit	
59	N-(4-(4-xyanophenoxy)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
60	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N-(4-(4-flophenoxy)phenyl)picolinamit	
61	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)picolinamit	
62	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N-(4-(thiophen-3-yl)phenyl)picolinamit	
63	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- (6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
64	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- (6-(3-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	

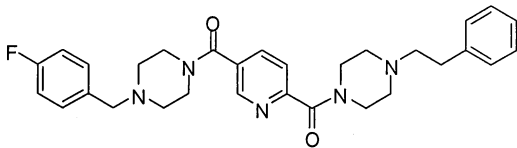
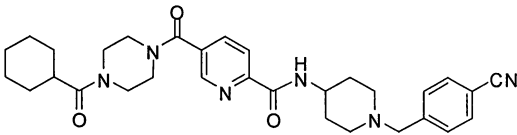
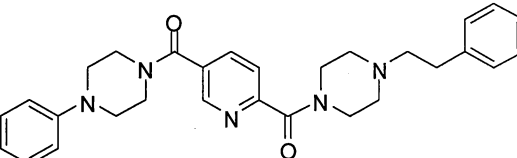
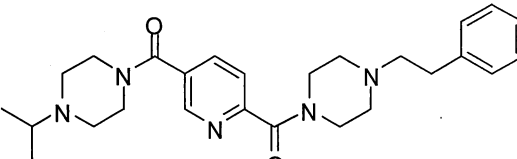
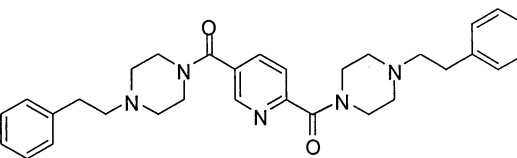
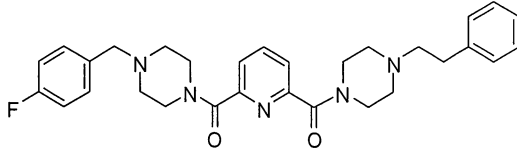
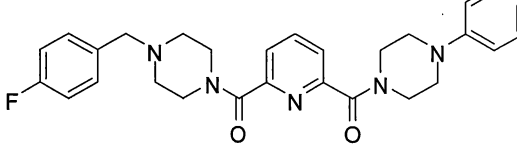
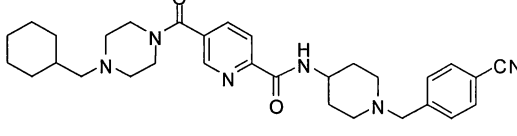
Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
65	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
66	5-(4-(4-xyano-2-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
67	5-(4-(4-flo-4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
68	<i>N</i> -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flo-4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
69	5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
70	5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)- <i>N</i> -(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
71	<i>trans</i> - <i>N</i> -(4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
72	5-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)picolinamit	
73	pyridin-2,5-diylbis((4-benzylpiperazin-1-yl)metanon)	
74	6-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)nicotinamit	
75	5,5'-(piperazin-1,4-diylbis(oxometylen))bis(N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit)	
76	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
77	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
78	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
79	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxyphenylsulfonyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
80	5-(4-benzoylpiperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
81	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-pivaloylpiperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
82	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
83	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
84	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-isopropylpiperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
85	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
86	N2,N6-bis(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,6-dicarboxamit	
87	N2,N6-bis(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,6-dicarboxamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
88	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenetylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)metanon	
89	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(xyclohexancacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
90	(4-phenetylpiperazin-1-yl)(5-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metanon	
91	(4-isopropylpiperazin-1-yl)(6-(4-phenetylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)metanon	
92	pyridin-2,5-diylbis((4-phenetylpiperazin-1-yl)metanon)	
93	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenetylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metanon	
94	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metanon	
95	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(xyclohexylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
96	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
97	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
98	etyl 2-(4-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamido)piperidin-1-yl)-2-phenylaxetat	
99	N-(4-(4-xyanobenzyl)xcyclohexyl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
100	cis-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
101	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxibenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
102	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(cis-3-flopiperidin-4-yl)picolinamit	
103	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
104	N-(<i>cis</i> -3-flo-1-(pyridin-4-ylmetyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
105	N2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-N5-(biphenyl-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
106	N2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-N5-(biphenyl-3-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
107	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-phenylpicolinamit	
108	5-(4-benzylphenylamino)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
109	5-(biphenyl-4-ylamino)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
110	5-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
111	N-(1-(2-(4-xyanophenyl)propan-2-yl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
112	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(3-phenoxyphenylamino)picolinamit	
113	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4-phenoxyphenylamino)picolinamit	
114	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(biphenyl-3-ylamino)picolinamit	
115	N-benzyl-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
116	N-benzyl-5-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
117	5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
118	(R)-N-(1-(4-xyanobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
119	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4'-xyanobiphenyl-4-ylamino)picolinamit	
120	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(4'-metoxybiphenyl-4-ylamino)picolinamit	
121	5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
122	5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
123	(S)-N-(1-(4-xyanobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
124	5-(4-benzylpiperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
125	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)-3,3-dimethylpiperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
126	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-phenylpiperidin-4-ylamino)picolinamit	
127	N-(<i>cis</i> -1-(4-clobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
128	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanobenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
129	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
130	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
131	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxibenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
132	N-(2-(4-xyanobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
133	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2-phenylpropan-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
134	5-(4-(4-clophenyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
135	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
136	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
137	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
138	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(flo(4-flophenyl)metyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
139	5-(1-(4-clophenyl)piperidin-4-ylamino)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
140	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,5-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
141	5-(4-(4-carbamoylbenzyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
142	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-((4-flophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
143	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxypheoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
144	N2-(2-(4-xyanobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-N5-(4-flobenzyl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
145	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metylbenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
146	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-flo-4-metoxybenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
147	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-metoxybenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
148	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
149	N2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-N5-(2-(4-flophenoxy)etyl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
150	N-(cis-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
151	N-(trans-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
152	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
153	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(2-(4-flobenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
154	5-(4-(4-clobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
155	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
156	5-(4-(3-clo-4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
157	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
158	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
159	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-3-(5,20-dioxo-24-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazatetracos-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
160	5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
161	5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
162	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
163	5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
164	tert-butyl 3-(2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-ynylcarbamate	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
165	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit	
166	N2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-N5-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	
167	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
168	N-((trans)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
169	N-((trans)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
170	N-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)biphenyl-4-carboxamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
171	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
172	N-((trans)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
173	1-(4-xyanobenzyl)-N-(5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit	
174	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
175	1-(4-xyanobenzyl)-N-(5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit	
176	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-((S)-3-(4-flophenoxy)pyrolidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
177	N-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)-6-(4-flophenoxy)nicotinamit	
178	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
179	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
180	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
181	5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
182	(S)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flophenoxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)picolinamit	
183	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
184	5-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-metoxyphenoxy)xyclohexyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
185	N-((cis)-4-(4-metoxyphenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
186	N-((cis)-4-(4-metoxyphenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
187	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)metanon	
188	4-(1-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yloxy)benzonitril	
189	(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)metanon	
190	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
191	5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)xyclohexyl)picolin amit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
192	5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)xyclohexyl)picolin amit	
193	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)xyclohexyl)picolin amit	
194	5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolin amit	
195	5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolin amit	
196	5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolin amit	
197	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolin amit	
198	N-((cis)-4-(4-xyno-3-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolin amit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
199	N-((cis)-4-(4-xyano-3-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
200	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
201	N-(1-(4-carbamoylbenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
202	N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
203	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
204	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	
205	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
206	5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)pyrazin-2-carboxamit	
207	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	
208	5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
209	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-xyanophenoxy)azetidin-1-cacbonyl)picolinamit	
210	5-(3-(4-xyanophenoxy)azetidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
211	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	
212	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
213	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
214	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
215	6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
216	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonamido)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
217	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonamido)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
218	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
219	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	
220	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyrazin-2-carboxamit	
221	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
222	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
223	N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
224	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
225	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
226	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
227	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
228	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
229	6-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
230	6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
231	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
232	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
233	5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
234	N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
235	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
236	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
237	N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
238	N-(1-(3-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
239	6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
240	6-(4-(4-azidobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
241	N-(1-(3-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
242	5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
243	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
244	6-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
245	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
246	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
247	6-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
248	6-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
249	6-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
250	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
251	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
252	N-((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
253	N-((trans)-3-flo-1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
254	N-((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
255	N-((trans)-3-flo-1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
256	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
257	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
258	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(xyclopropanacarbonyl)phenyl)piperazin-1-carbonyl)picolinamit	
259	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
260	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(etylsulfonyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
261	N-(6-(4-flophenylsulfonyl)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
262	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
263	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
264	N2,N5-bis(1-benzylpiperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
265	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit	
266	5-(4-(4-clobenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
267	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-ylamino)picolinamit	
268	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2-(4-flophenyl)propan-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
269	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-4-yloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
270	(S)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flophenoxy)pyrolidin-1-cacbonyl)picolinamit	
271	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
272	5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
273	5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
274	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
275	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-metoxyphenyl)piperidin-4-ylamino)picolinamit	
276	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-flophenyl)piperidin-4-ylamino)picolinamit	
277	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(3-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
278	(R)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flophenoxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)picolinamit	
279	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((trans)-4-(4-xyanophenoxy)-3-flopiperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
280	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((1R,3r,5S)-3-(4-xyanophenoxy)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)picolinamit	
281	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
282	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
283	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
284	etyl 4-(1-(6-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)nicotinoyl)piperidin-4-yloxy)benzoat	
285	5-(4-(4-xyanobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
286	5-(4-(4-xyano-2-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
287	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
288	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
289	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
290	tert-butyl 3-(2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)propylcarbamate	
291	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-3-(5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-8,11,14,17-tetraoxa-4,20-diazapentacosyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
292	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((S)-3-(4-flophenoxy)pyrolidin-1-cacbonyl)picolinamit	

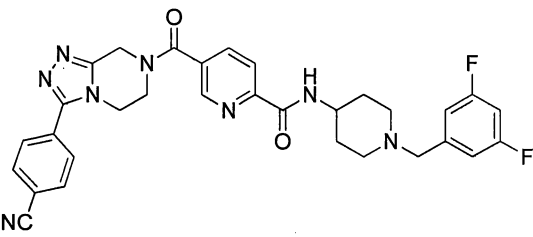
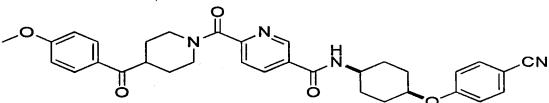
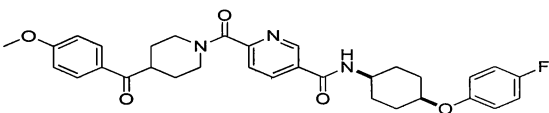
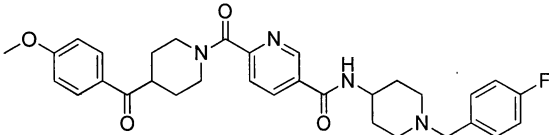
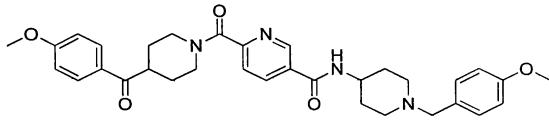
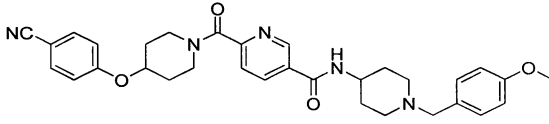
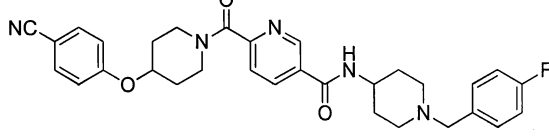
Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
293	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(p-tolyloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
294	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
295	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
296	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
297	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
298	5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
299	N-((cis)-4-(3,5-diflophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
300	N-((cis)-4-(3,5-diflophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
301	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit	
302	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)picolinamit	
303	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)picolinamit	
304	5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)picolinamit	
305	N-(2-(4-flophenoxy)etyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
306	5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(2-(4-flophenoxy)etyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
307	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyloxy)azetidin-1-cacbonyl)picolinamit	
308	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyloxy)azetidin-1-cacbonyl)picolinamit	
309	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
310	N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
311	N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
312	N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
313	5-(3-(4-xyanophenoxy)azetidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

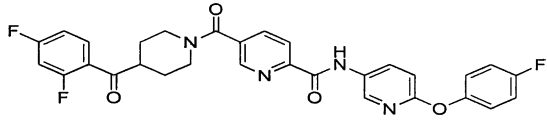
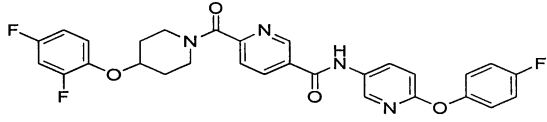
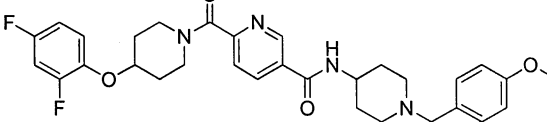
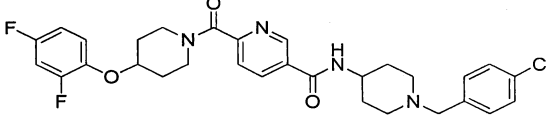
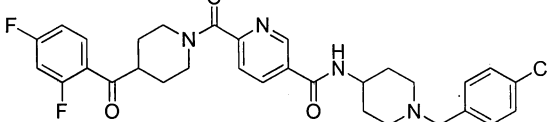
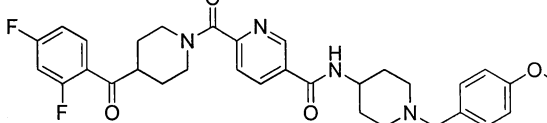
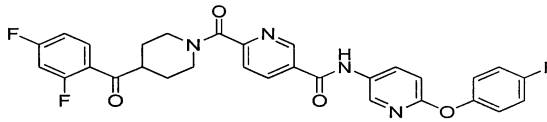
Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
314	5-(3-(4-xyanophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
315	N-((1s,4s)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
316	N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
317	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
318	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
319	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
320	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
321	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
322	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
323	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
324	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)nicotinamit	
325	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
326	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
327	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
328	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
329	5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
330	5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
331	5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
332	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
333	tert-butyl 4-(6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamido)piperidin-1-carboxylat	
334	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
335	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(piperidin-4-yl)nicotinamit	
336	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
337	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-morpholinobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
338	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
339	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
340	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanophenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	
341	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
342	5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
343	6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
344	6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
345	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
346	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
347	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
348	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
349	N-((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
350	N-((trans)-3-flo-1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
351	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit	
352	N-((trans)-3-flo-1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
353	N-((trans)-3-flo-1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
354	N-((trans)-1-(4-xyano-3-flobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
355	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(oxazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
356	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
357	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
358	5-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
359	5-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
360	5-(4-(4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	
361	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
362	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit	
363	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
364	6-(4-(4-aminophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
365	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
366	6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
367	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
368	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

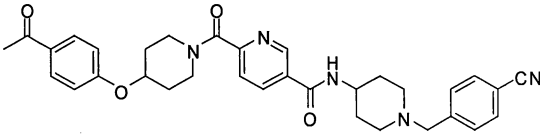
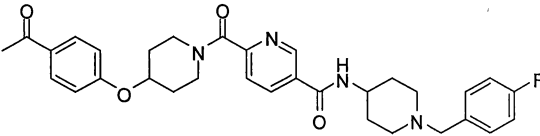
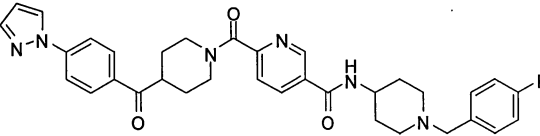
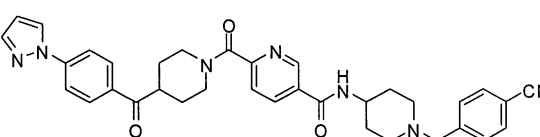
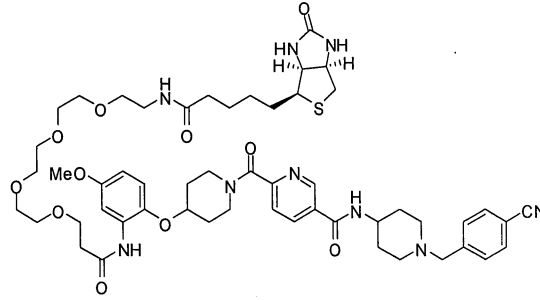
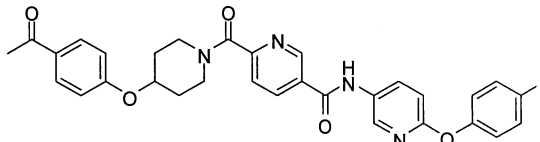
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
369	5-(4-(4-xyanobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
370	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(dimethylamino)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
371	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(17-oxo-20-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-4,7,10,13-tetraoxa-16-azaicosanamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
372	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(metylthio)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
373	6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-nitrobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
374	1-(4-xyanobenzyl)-4-(5-(4-(4-(metylsulfinyl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamido)piperidin 1-oxit	
375	5-(4-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
376	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
377	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
378	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxi-2-nitrophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
379	N-(6-(4-flophenoxi)pyridin-3-yl)-5-(4-(4-morpholinobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
380	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
381	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
382	N-(6-(4-flophenoxi)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
383	6-(4-(2-axetamido-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
384	6-(4-(2-amino-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
385	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(2-(dimethylamino)-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
386	N3,N6-bis(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridazin-3,6-dicarboxamit	
387	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)pyridazin-3-carboxamit	
388	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyridazin-3-carboxamit	
389	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxy-2-(metylsulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
390	6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
391	6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
392	6-(4-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
393	6-(4-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
394	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxy-2-(17-oxo-21-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-4,7,10,13-tetraoxa-16-azahenicosanamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
395	6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
396	N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
397	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
398	N-(4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
399	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyridazin-3-carboxamit	
400	N-(1-(4-aminobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
401	N-(1-(4-axetamidobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
402	6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
403	5-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(14-oxo-18-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-4,7,10-trioxa-13-azaoctadecanamido)benzyl)piperidin-4-yl)picolinamit	
404	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flophenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
405	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
406	6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
407	6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
408	5-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
409	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
410	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometylthio)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
411	6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
412	6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
413	6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
414	6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
415	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	

Bảng 1

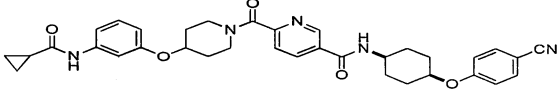
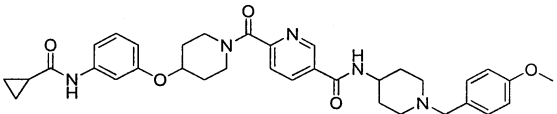
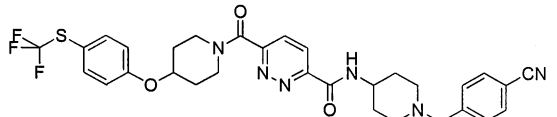
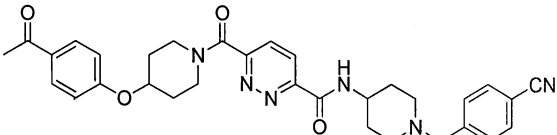
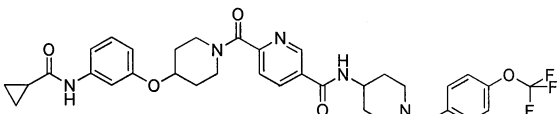
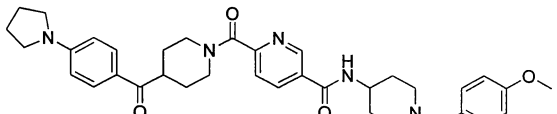
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
416	tert-butyl 3-(5-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)-2-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)propylcarbamamat	
417	N-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
418	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
419	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(thiophene-2-cacbonyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
420	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
421	6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
422	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flophenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
423	6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxyphephenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
424	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
425	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
426	N-((3S,4R)-3-flo-1-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
427	N-((3S,4R)-3-flo-1-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
428	6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
429	6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
430	6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
431	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(3-(xyclopropanecarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
432	6-(4-(3-(xyclopropanecarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
433	6-(4-(3-(xyclopropanecarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
434	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
435	6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
436	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylthio)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyridazin-3-carboxamit	
437	6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridazin-3-carboxamit	
438	6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
439	N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
440	6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
441	6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
442	N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
443	N-(1-(3-flo-4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
444	6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
445	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
446	N-(1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
447	N-(1-(4-xyano-3-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
448	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropansulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
449	6-(4-(4-(xyclopropansulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
450	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
451	N-((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
452	N-((3R,4R)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
453	N-((3S,4S)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
454	N-((cis)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
455	6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
456	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
457	6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
458	6-(4-(4-(xyclopropanacarbonyl)phenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
459	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
460	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
461	N-((cis)-3-fluoro-1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
462	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
463	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
464	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
465	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
466	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
467	N-(6-(4-flophenylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
468	N-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
469	N-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
470	6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
471	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
472	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
473	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
474	6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
475	6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-metoxibenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
476	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
477	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
478	N-(6-(4-xyanophenoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
479	N-(6-(4-xyanophenoxy)-2-metylpyridin-3-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

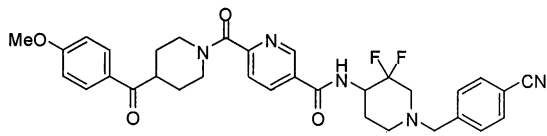
Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
480	N-(6-(4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
481	6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit	
482	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-metylnicotinamit	
483	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-metyl-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
484	6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-N-metylnicotinamit	
485	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
486	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(xyclopropylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
487	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
488	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(dimetylcarbamoyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
489	N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit	
490	N-(1-(4-(dimetylcarbamoyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
491	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit	

Bảng 1

Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
492	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit	
493	N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
494	6-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	
495	N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
496	N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	
497	N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Bảng 1		
Stt	Tên hợp chất	Công thức cấu trúc
498	N-(1-(4-xyanobenzyl)-3,3-diflopipeidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit	

Để đơn giản hóa, các gốc hóa học được xác định và đề cập chủ yếu là các gốc hóa trị một (ví dụ, alkyl, aryl, v.v.). Tuy nhiên, các thuật ngữ này cũng được dùng để thể hiện các gốc đa hóa trị tương ứng trong trường hợp cấu trúc thích hợp mà người có hiểu biết trong lĩnh vực này biết rõ. Ví dụ, mặc dù gốc “alkyl” có thể được dùng để chỉ gốc hóa trị một (ví dụ $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) nhưng trong một số trường hợp gốc liên kết hóa trị hai cũng có thể là “alkyl,” trong trường hợp này người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu là alkyl là gốc hóa trị hai (ví dụ C_2 alkylen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ có thể được đề cập như là nhóm C_2 alkyl), mà tương đương với thuật ngữ “alkylen.” (Tương tự, trong các trường hợp trong đó gốc hóa trị hai được yêu cầu và được nêu rõ là “aryl,” người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ gốc hóa trị hai tương ứng, arylen). Tất cả các nguyên tử đều được hiểu là có hóa trị thông thường của chúng trong việc tạo thành liên kết (tức là, cacbon có hóa trị 4, N có hóa trị 3, O có hóa trị 2, và S có hóa trị 2, 4, hoặc 6 tùy thuộc vào trạng thái oxy hóa của S). Nitơ trong các hợp chất theo sáng chế có thể là siêu hóa trị, ví dụ, N-oxit hoặc muối amoni được thể bốn lần. Đôi khi một gốc có thể được xác định, ví dụ, như $(\text{A})_a\text{-B-}$, trong đó a bằng 0 hoặc 1. Trong các trường hợp này, nếu a bằng 0 thì gốc này là B- và nếu a bằng 1 thì gốc này là A-B-.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ “alkyl” bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl có số nguyên tử cacbon xác định, tốt hơn là từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là, bao gồm 1 và 12). Thuật ngữ “ $\text{C}_m\text{-C}_n$ alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có từ m đến n nguyên tử cacbon (tức là, bao gồm cả m và n). Thuật ngữ “ $\text{C}_m\text{-C}_n$ alkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl có từ m đến n nguyên tử cacbon. Ví dụ, “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl” là nhóm alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon. Alkyl và các nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc

mạch nhánh và tùy từng trường hợp, có thể là gốc hóa trị một hoặc gốc hóa trị hai (tức là, nhóm alkylen). Trong trường hợp alkyl hoặc nhóm alkyl có 0 nguyên tử cacbon (tức là, "C₀ alkyl") thì nhóm này đơn giản là liên kết đơn cộng hóa trị nếu nó là gốc hóa trị hai hoặc là nguyên tử hydro nếu nó là gốc hóa trị một. Ví dụ, gốc "-(C₀-C₆ alkyl)-Ar" biểu thị sự liên kết của aryl được thể tùy ý qua liên kết đơn hoặc cầu alkylen có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về "alkyl" bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-, sec- và tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, 3-hexenyl và propargyl. Nếu số nguyên tử cacbon không được xác định rõ thì "alkyl" hoặc gốc "alkyl" sẽ có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "haloalkyl" là nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, ví dụ F, Cl, Br và I. Thuật ngữ cụ thể hơn, ví dụ, "floalkyl" là nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Ví dụ về "floalkyl" bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, pentaflloetyl, hexaflloisopropyl và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định của các hợp chất theo sáng chế, mỗi haloalkyl là floalkyl.

Thuật ngữ "aryl" biểu thị hệ vòng cacbon thơm có vòng đơn (ví dụ, phenyl) được ngưng tụ tùy ý với các vòng hydrocacbon thơm hoặc các vòng hydrocacbon không thơm khác. "Aryl" bao gồm các hệ vòng có các vòng đa ngưng tụ và trong đó ít nhất một vòng là thơm, (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, naphtyl). Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, indanyl, indenyl, dihydronaphtyl, florenyl, tetralinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl và 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[a]xycloheptenyl. Các nhóm aryl ở đây không được thế hoặc, khi được xác định rõ là "tùy ý được thế", có thể, trừ khi có quy định khác, là được thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế bằng các nhóm khác nhau, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ hệ vòng thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh trong vòng thơm. Heteroaryl có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzo[1,4]oxazinyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, naphtyridinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl,

isoindoliny, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-*N*-oxit, tetrahydroquinoliny, dihydroquinoliny, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocumarinyl, dihydroisocumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrölyl *N*-oxit, pyrimidinyl *N*-oxit, pyridazinyl *N*-oxit, pyrazinyl *N*-oxit, quinoliny *N*-oxit, indölyl *N*-oxit, indoliny *N*-oxit, isoquinölyl *N*-oxit, quinazolinyl *N*-oxit, quinoxaliny *N*-oxit, phtalazinyl *N*-oxit, imidazolyl *N*-oxit, isoxazolyl *N*-oxit, oxazolyl *N*-oxit, thiazölyl *N*-oxit, indoliziny *N*-oxit, indazolyl *N*-oxit, benzothiazölyl *N*-oxit, benzimidazolyl *N*-oxit, pyrölyl *N*-oxit, oxadiazölyl *N*-oxit, thiadiazölyl *N*-oxit, triazolyl *N*-oxit, tetrazölyl *N*-oxit, benzothiopyranyl *S*-oxit, benzothiopyranyl *S,S*-dioxit. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm pyridyl, pyrimidyl, quinoliny, indölyl, pyrölyl, furanyl, thienyl và imidazolyl, pyrazölyl, indazolyl, thiazölyl và benzothiazölyl. Theo các phương án nhất định, mỗi heteroaryl được chọn từ pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazölyl, oxazolyl, thiazölyl, furanyl, thienyl, pyrölyl, oxadiazölyl, thiadiazölyl, triazolyl, tetrazölyl, isothiazölyl, pyridinyl-*N*-oxit, pyrölyl *N*-oxit, pyrimidinyl *N*-oxit, pyridazinyl *N*-oxit, pyrazinyl *N*-oxit, imidazolyl *N*-oxit, isoxazolyl *N*-oxit, oxazolyl *N*-oxit, thiazölyl *N*-oxit, pyrölyl *N*-oxit, oxadiazölyl *N*-oxit, thiadiazölyl *N*-oxit, triazolyl *N*-oxit, và tetrazölyl *N*-oxit. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm pyridyl, pyrimidyl, quinoliny, indölyl, pyrölyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazölyl, indazolyl, thiazölyl và benzothiazölyl. Các nhóm heteroaryl ở đây không được thể hoặc, khi được xác định là “tùy ý được thể”, có thể, trừ khi có quy định khác, được thể ở một hoặc nhiều vị trí có thể thể bằng các nhóm khác nhau, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng để chỉ vòng hoặc hệ vòng không thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại mà tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó nguyên tử khác loại này nằm trên vòng không thơm. Heteroxycloalkyl có thể bão hòa (tức là, heteroxycloalkyl) hoặc không bão hòa một phần (tức là, heteroxycloalkenyl). Vòng heteroxycloalkyl tùy ý được ngưng tụ với các vòng

heteroxycloalkyl khác và/hoặc các vòng hydrocacbon không thơm và/hoặc các vòng phenyl. Theo các phương án nhất định, các nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh trên một vòng đơn. Theo các phương án khác, các nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh trên một vòng đơn. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, ví dụ, azabixyclo[2.2.2]octyl (trong mỗi trường hợp còn cả “quinuclidinyl” hoặc dẫn xuất quinuclidin), azabixyclo[3.2.1]octyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiomorpholiny S-oxit, thiomorpholiny S,S-dioxit, 2-oxazolidonyl, piperaziny, homopiperaziny, piperazinonyl, pyrrolidiny, azepany, azetidiny, pyrroliny, tetrahydropyrany, piperidiny, tetrahydrofurany, tetrahydrothienyl, 3,4-dihydroiso-quinolin-2(1*H*)-yl, isoindolindionyl, homopiperidiny, homomorpholiny, homothiomorpholiny, homothiomorpholiny S,S-dioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrollyl, dihydropyraziny, dihydropyridiny, dihydropyrimidiny, dihydrofuryl, dihydropyrany, imidazolidonyl, tetrahydrothienyl S-oxit, tetrahydrothienyl S,S-dioxit và homothiomorpholiny S-oxit. Các nhóm heteroxycloalkyl được mong muốn một cách đặc biệt bao gồm morpholiny, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl, tetrahydropyrany, piperidiny, aza-bixyclo[2.2.2]octyl, γ -butyrolactonyl (tức là, tetrahydrofuranyl được thế oxo), γ -butyrolactamyl (tức là, pyrrolidin được thế oxo), pyrrolidiny, piperaziny, azepany, azetidiny, thiomorpholiny, thiomorpholiny S,S-dioxit, 2-oxazolidonyl, imidazolidonyl, isoindolindionyl, piperazinonyl. Các nhóm heteroxycloalkyl ở đây là không được thế hoặc, khi được xác định rõ là “tùy ý được thế”, có thể, trừ khi có quy định khác, được thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế bằng các nhóm khác nhau, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ vòng hoặc hệ vòng cacbon không thơm, mà có thể bão hòa (tức là, xycloalkyl) hoặc không bão hòa một phần (tức là, xycloalkenyl). Vòng xycloalkyl được tùy ý ngưng tụ hoặc cách khác là liên kết (ví dụ, hệ cầu nối) với các vòng xycloalkyl khác. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên có từ 3 đến 7 cạnh trên một vòng đơn. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên hơn nữa có 5 hoặc 6 cạnh trên một vòng đơn. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, ví dụ, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, tetrahydronaphtyl và bixyclo[2.2.1]heptan. Các nhóm xycloalkyl ở đây là không được thế hoặc, khi được xác định là “tùy ý được thế”, có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế bằng các nhóm khác nhau.

Thuật ngữ "oxa" được dùng để chỉ gốc oxy hóa trị hai trong mạch, đôi khi được biểu thị là -O-.

Thuật ngữ "oxo" được dùng để chỉ oxy được liên kết đôi, đôi khi được biểu thị là =O hoặc ví dụ cacbonyl "C(O)" có thể được sử dụng để thể hiện cacbon được thể oxo.

Thuật ngữ "nhóm rút electron" được dùng để chỉ nhóm rút mật độ electron ra khỏi cấu trúc mà liên kết với nó hơn một nguyên tử hydro được liên kết tương tự. Ví dụ, nhóm rút electron có thể được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, $-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ alkyl})(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-S(O)_2O-(C_0-C_4 \text{ alkyl})$, $-SF_5$, NO_2 và $-C(O)-Hca$ trong đó Hca bao gồm nguyên tử nitơ mà liên kết với $-C(O)-$, trong đó không có nhóm nào trong số alkyl, floalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thể bằng nhóm chứa aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl.

Thuật ngữ "được thể" nếu được dùng để thay đổi một nhóm hoặc một gốc xác định, có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm hoặc gốc xác định này độc lập với nhau được thể bằng các nhóm thể giống hoặc khác nhau như được định nghĩa dưới đây.

Các nhóm thể để thể cho các nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon bão hòa trong nhóm hoặc gốc xác định là, trừ khi có quy định khác, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $=S$, $-NR^{80}R^{80}$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, trihalometyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$. Mỗi R^{60} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-O^-M^+$, $=O$, $-OR^{71}$, $-SR^{71}$, $-S^-M^+$, $=S$, $-NR^{81}R^{81}$, $=NR^{71}$, $=N-OR^{71}$, trihalometyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{71}$, $-OSO_2R^{71}$,

$-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{71}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{71})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{71})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{NR}^{71})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{71}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$,
 $-\text{C}(\text{NR}^{71})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{71}$,
 $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{71}$,
 $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{NR}^{71})\text{R}^{71}$ và $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{NR}^{71})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$. Mỗi R^{70} độc lập là
hydro hoặc R^{60} ; mỗi R^{80} độc lập là R^{70} hoặc cách khác hai R^{80} cùng với nguyên tử nitơ
mà chúng liên kết tạo thành heteroxycloalkyl có 5, 6 hoặc 7 cạnh mà tùy ý bao gồm từ
1 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao
gồm O, N và S, trong đó N có thể có nhóm thế -H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl; và mỗi M^+ là ion
trái dấu có điện tích thực dương duy nhất. Mỗi R^{71} độc lập là hydro hoặc R^{61} , trong đó
 R^{61} là alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl,
xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl, mỗi nhóm trong số này
tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-\text{O}^-\text{M}^+$,
 $=\text{O}$, $-\text{OR}^{72}$, $-\text{SR}^{72}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $=\text{NR}^{72}$, $=\text{N-OR}^{72}$, trihalometyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,
 $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{SO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{72}$,
 $-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$,
 $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{72}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{72}$,
 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$,
 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$ và $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$; và mỗi R^{81} độc lập
là R^{71} hoặc cách khác, hai R^{81} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành
heteroxycloalkyl có 5, 6 hoặc 7 cạnh có thể tùy ý có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại bổ
sung giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, trong đó N có
nhóm thế -H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl. Mỗi R^{72} độc lập là hydro, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl) hoặc ($\text{C}_1\text{-C}_6$
floalkyl); mỗi R^{82} độc lập là R^{72} hoặc cách khác, hai R^{82} , cùng với nguyên tử nitơ mà
chúng liên kết tạo thành heteroxycloalkyl có 5, 6 hoặc 7 cạnh có thể tùy ý có 1, 2, 3
hoặc 4 nguyên tử khác loại bổ sung giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao
gồm O, N và S, trong đó N có thể có nhóm thế -H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl. Mỗi M^+ có thể
độc lập là, ví dụ, ion kiềm như K^+ , Na^+ , Li^+ ; ion amoni, như $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$; hoặc ion kiềm
thổ như $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$ ("chỉ số 0,5 bên dưới có nghĩa là ví dụ một
trong số các ion trái dấu với các ion kiềm thổ hóa trị hai này có thể là dạng ion hóa của
hợp chất theo sáng chế và còn lại là ion trái dấu điển hình như clorua, hoặc hai phân tử

theo sáng chế được ion hóa có thể đóng vai trò như là các ion trái dấu của các ion kiềm thổ hóa trị hai này, hoặc hợp chất được ion hóa hai lần có thể đóng vai trò như là ion trái dấu của các ion kiềm thổ hóa trị hai này). Ví dụ cụ thể, $-NR^{80}R^{80}$ có nghĩa là bao gồm $-NH_2$, $-NH$ -alkyl, N -pyrrolidinyl, N -piperazinyl, 4-methyl-piperazin-1-yl và N -morpholinyl. Theo các phương án nhất định, mỗi R^{60} là H hoặc (C_1 - C_6 alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, mỗi R^{70} là H hoặc (C_1 - C_6 alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, mỗi R^{80} là H hoặc (C_1 - C_6 alkyl không được thế).

Các nhóm thế cho hydro trên nguyên tử cacbon không bão hòa trong các nhóm alken, alkyn, aryl và heteroaryl “được thế” là, trừ khi có quy định khác, $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometyl, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^+M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^+M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^+M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^+M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^+M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, trong đó R^{60} , R^{70} , R^{80} và M^+ là như đã được xác định trên đây.

Các nhóm thế cho các hydro trên các nguyên tử nitơ trong các nhóm heteroalkyl và heteroxycloalkyl “được thế” là, trừ khi có quy định khác, $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometyl, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, trong đó R^{60} , R^{70} , R^{80} và M^+ là như đã được xác định trên đây.

Theo các phương án nhất định như được mô tả trên đây, các nhóm thế trên nguyên tử cacbon cũng có thể hoặc cách khác là $-SF_5$.

Theo các phương án nhất định của các hợp chất theo sáng chế, nhóm được thế có 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế, 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, 1 hoặc 2 nhóm thế, hoặc 1 nhóm thế.

Theo các phương án nhất định, “alkyl tùy ý được thế”, trừ khi có quy định khác, được thế bằng halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀₋₁COR³³, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế), trong đó mỗi R³³ là (C₁-C₆ alkyl không được thế), (C₁-C₆ haloalkyl)(C₃-C₈ xycloalkyl không được thế) hoặc (C₃-C₈ heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, “alkyl tùy ý được thế” còn hoặc cách khác là tùy ý được thế bằng -N₃ hoặc -SF₅.

Theo các phương án nhất định, “aryl tùy ý được thế”, trừ khi có quy định khác, được thế bằng halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀₋₁COR³³, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế), trong đó mỗi R³³ là (C₁-C₆ alkyl không được thế), (C₁-C₆ haloalkyl)(C₃-C₈ xycloalkyl không được thế) hoặc (C₃-C₈ heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, “aryl tùy ý được thế” còn hoặc cách khác là tùy ý được thế bằng -N₃ hoặc -SF₅.

Theo các phương án nhất định, “heteroaryl tùy ý được thế”, trừ khi có quy định khác, được thế bằng halogen (ví dụ, F, Cl), (C₁-C₆ alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), -(C₁-C₆ haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), -SH, -S(C₁-C₆ alkyl không được thế), -S(C₁-C₆ haloalkyl), -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), -N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀₋₁COR³³, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C₁-C₆ alkyl không được thế),

trong đó mỗi R^{33} là (C_1 - C_6 alkyl không được thế), (C_1 - C_6 haloalkyl(C_3 - C_8 xycloalkyl không được thế) hoặc (C_3 - C_8 heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, “heteroaryl tùy ý được thế” còn hoặc cách khác là tùy ý được thế bằng $-N_3$ hoặc $-SF_5$.

Theo các phương án nhất định, “xycloalkyl tùy ý được thế”, trừ khi có quy định khác, được thế bằng halogen (ví dụ, F, Cl), (C_1 - C_6 alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1$ - C_6 haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-S(C_1$ - C_6 haloalkyl), $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $-N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $C(O)N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế), trong đó mỗi R^{33} là (C_1 - C_6 alkyl không được thế), (C_1 - C_6 haloalkyl(C_3 - C_8 xycloalkyl không được thế) hoặc (C_3 - C_8 heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, “xycloalkyl tùy ý được thế” còn hoặc cách khác là tùy ý được thế bằng $-N_3$ hoặc $-SF_5$.

Theo các phương án nhất định, “heteroxycloalkyl tùy ý được thế”, trừ khi có quy định khác, được thế bằng halogen (ví dụ, F, Cl), (C_1 - C_6 alkoxy) không được thế (ví dụ, metoxy, etoxy), $-(C_1$ - C_6 haloalkoxy) (ví dụ, triflometoxy), $-SH$, $-S(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-S(C_1$ - C_6 haloalkyl), $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $-N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $C(O)N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế) và heteroaryl tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế), trong đó mỗi R^{33} là (C_1 - C_6 alkyl không được thế), (C_1 - C_6 haloalkyl(C_3 - C_8 xycloalkyl không được thế) hoặc (C_3 - C_8 heteroxycloalkyl) tùy ý được thế bằng (C_1 - C_6 alkyl không được thế). Theo các phương án nhất định, “heteroxycloalkyl tùy ý được thế” còn hoặc cách khác là tùy ý được thế bằng $-N_3$ hoặc $-SF_5$.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo ra ở dạng các muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" hoặc "muối được dụng của nó" được dùng để chỉ các muối được điều chế từ các axit hoặc các bazơ không độc bao gồm các axit và các bazơ vô cơ và các axit và các bazơ hữu cơ. Nếu hợp chất có tính kiềm thì các muối có

thể được điều chế từ các axit được dụng không độc. Các muối này có thể là, ví dụ, các muối cộng axit của ít nhất một trong số các axit sau: axit benzensulfonic, axit xitric, axit α -glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glycolic, axit lactic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit phosphoric, axit propanoic, axit succinic, axit sulfuric, axit tartric (d, l, hoặc dl), axit tosic (axit toluensulfonic), axit valeric, axit palmitic, axit pamoic, axit sebacic, axit stearic, axit lauric, axit axetic, axit adipic, axit cacbonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit etandisulfonic, axit etylsuccinic, axit fumaric, axit galactaric (axit mucic), axit D-glucuronic, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit hipuric, axit isethionic (axit etanolsulfonic), axit lactobionic, axit maleic, axit 1,5-naphtalen-disulfonic, axit 2-naphtalen-sulfonic, axit pivalic, axit terephthalic, axit thioxyanic, axit cholic, axit n-dodexyl sulfat, 3-hydroxy-2-naphtoic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit oleic, axit undexylenic, axit ascorbic, axit (+)-camphoric, axit d-camphorsulfonic, axit dicloaxetic, axit etansulfonic, axit formic, axit iodhydric, axit bromhydric, axit clohydric, axit metansulfonic, axit nicotinic, axit nitric, axit orotic, axit oxalic, axit picric, axit L-pyroglutamic, axit sacarin, axit salixylic, axit gentisic, và/hoặc axit 4-axetamidobenzoic.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo ra ở dạng tiền dược chất. Thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng để chỉ dẫn xuất của hoạt chất (thuốc) mà cần sự chuyển hóa trong điều kiện sử dụng, như trong cơ thể, để giải phóng hoạt chất. Các tiền dược chất thường, nhưng không phải bắt buộc, vô hoạt về mặt dược lý cho đến khi được chuyển hóa thành hoạt chất. Các tiền dược chất thường thu được bằng cách che giấu nhóm chức trong dược chất được cho là góp phần cần thiết tạo ra hoạt tính, bằng tiền nhóm (được xác định dưới đây) để tạo thành tiền gốc mà sẽ trải qua sự chuyển hóa, như phân giải, trong điều kiện sử dụng cụ thể để giải phóng nhóm chức, và do đó giải phóng hoạt chất. Sự phân giải của tiền gốc này có thể tiến hành một cách tự phát, như bằng phản ứng thủy phân, hoặc nó có thể được xúc tác hoặc gây ra bằng tác nhân khác, như bằng enzym, ánh sáng, axit hoặc bằng sự thay đổi hoặc đặt trong các thông số vật lý hoặc môi trường, như thay đổi nhiệt độ. Tác nhân này có thể là nội sinh trong các điều kiện sử dụng, như enzym có mặt trong các tế bào mà được dùng tiền dược chất hoặc điều kiện axit trong dạ dày, hoặc nó có thể được cung cấp từ bên ngoài. Trong lĩnh vực này, đã biết được rất nhiều tiền nhóm, cũng như các tiền gốc thu được, thích hợp cho việc che giấu các nhóm chức trong hoạt chất để tạo ra các tiền dược

chất. Ví dụ, nhóm chức hydroxyl có thể được che giấu ở dạng tiền gốc sulfonat, este hoặc cacbonat, các tiền gốc này có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm hydroxyl. Nhóm chức amino có thể được che giấu ở dạng tiền gốc amit, carbamat, imin, ure, phosphenyl, phosphoryl hoặc sulfenyl, các tiền gốc này có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm amino. Nhóm carboxyl có thể được che giấu ở dạng tiền gốc este (bao gồm silyl este và thioeste), amit hoặc hydrazit, các tiền gốc này có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm carboxyl. Các ví dụ cụ thể khác về các tiền nhóm thích hợp và các tiền gốc tương ứng của chúng sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo ra ở dạng các *N*-oxit.

Các hợp chất theo sáng chế, các muối, các tiền dược chất và các *N*-oxit có thể được tạo ra, ví dụ, ở dạng solvat hoặc hydrat.

Các hợp chất có thể được thử nghiệm khả năng liên kết với thụ thể adiponectin liên kết màng bằng cách thực hiện thử nghiệm liên kết cạnh tranh với adiponectin. Trong quy trình này, màng tế bào HEK 293 được phủ lên đĩa COSTAR 384, sau đó đĩa này được phong bế bằng 1% casein. Adiponectin hạt cầu được gắn đuôi polyhistidin và hợp chất cạnh tranh được ủ bằng màng nêu trên trong dung dịch đệm HEPES. Các phối tử không liên kết được rửa đi và mức độ liên kết của adiponectin được xác định bằng cách sử dụng kháng polyhistidin liên hợp enzym peroxidaza chiết xuất từ cây cải ngựa. Các hợp chất cạnh tranh với adiponectin liên kết với màng nêu trên (tức là, cho dấu hiệu giảm so với đối chứng được thực hiện mà không có hợp chất cạnh tranh) có thể được chọn làm hợp chất đạt yêu cầu và được sàng lọc tiếp bằng cách sử dụng các thử nghiệm chức năng được mô tả dưới đây để xác định các chất chủ vận thụ thể adiponectin.

Thử nghiệm tây trong tế bào có thể được thực hiện để chứng minh sự hoạt hóa quá trình AMPK trong các tế bào gan người bằng adiponectin hạt cầu bằng cách sử dụng glutathion S-transferaza (GST). Hoạt tính AMPK có thể được xác định bằng nồng độ tương đối của axetyl Co-A carboxylaza được phosphoryl hóa, đây là một trong số các sản phẩm của AMPK. Sự gia tăng pACC tương ứng với sự gia tăng tỷ lệ oxy hóa axit béo.

Các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) có thể được dùng, ví dụ, qua đường miệng, dùng khu trú, dùng ngoài đường tiêu hóa, bằng cách hít hoặc xịt hoặc qua trực tràng ở dạng các chế phẩm liều đơn vị chứa một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được dùng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong mạch (ví dụ, trong tĩnh mạch), trong cơ, hoặc trong vỏ và các kỹ thuật tương tự.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, theo một phương án, dược phẩm chứa chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng, và hợp chất như được mô tả trên đây liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI).

Trong các dược phẩm theo sáng chế, một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) có thể có mặt kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng, và, nếu muốn, các thành phần hoạt tính khác. Các dược phẩm chứa các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) này có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, như viên nén, viên hình thoi, hỗn dịch dạng nước hoặc dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán, nhũ dịch, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc xirô hoặc cồn ngọt.

Các dược phẩm được dự tính để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ để sản xuất dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất màu và chất bảo quản để tạo ra dạng bào chế được dùng thích hợp. Viên nén chứa hoạt chất kết hợp với các tá dược được dùng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là ví dụ, các chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, ví dụ tinh bột, gelatin hoặc acacia, và các chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc talc. Viên nén có thể không được phủ hoặc chúng có thể được phủ bằng các kỹ thuật đã biết. Trong một số trường hợp, các lớp phủ này có thể được bào chế bằng các kỹ thuật thích hợp để làm chậm sự tan rã và hấp thụ trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng chất liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat.

Các dược phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng tro dạng rắn, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Các dược phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể ở dạng viên thuốc hình thoi.

Các hỗn dịch nước chứa các hoạt chất kết hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất các hỗn dịch nước này. Các tá dược này có thể là các chất tạo hỗn dịch, ví dụ natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydropropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia; chất làm phân tán hoặc chất làm ướt như phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ polyoxyetylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxycetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este không hoàn toàn thu được từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este không hoàn toàn thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Các hỗn dịch nước có thể còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất màu, một hoặc nhiều chất tạo hương, và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Các hỗn dịch dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các hỗn dịch dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Các chất làm ngọt và các chất tạo hương có thể được bổ sung để tạo ra các dạng bào chế thích hợp dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Bột và hạt có thể được phân tán thích hợp để bào chế hỗn dịch nước bằng cách bổ sung nước tạo ra thành phần hoạt tính kết hợp chất làm phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất làm phân tán hoặc chất làm ướt thích hợp hoặc các chất tạo hỗn dịch được minh họa bằng các chất đã nêu trên.

Các tá được bổ sung, ví dụ chất tạo ngọt, chất tạo hương và chất màu cũng có thể có mặt.

Các dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ dịch dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật hoặc dầu khoáng hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất tạo nhũ thích hợp có thể là gồm có trong tự nhiên, ví dụ gồm acacia hoặc gồm tragacanth, các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ đậu nành, lexitin, và este hoặc este không hoàn toàn thu được từ các axit béo và hexitol, các anhydrit, ví dụ sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn nêu trên với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ dịch này cũng có thể còn chứa chất tạo ngọt và chất tạo hương.

Xirô và cốm ngọt có thể được bào chế với các chất tạo ngọt, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol, glucoza hoặc sucroza. Các dược phẩm này cũng có thể còn chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo hương, và chất tạo màu. Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng hỗn dịch nước hoặc dầu để tiêm vô trùng. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các chất làm phân tán hoặc chất làm ướt thích hợp và các chất tạo hỗn dịch nêu trên. Thuốc tiêm vô trùng này cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch để tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi thích hợp dùng ngoài đường tiêu hóa, không độc, ví dụ ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các tá dược lỏng và dung môi được dùng, các tá dược lỏng và dung môi có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng có thể được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được dùng trong các thuốc tiêm này.

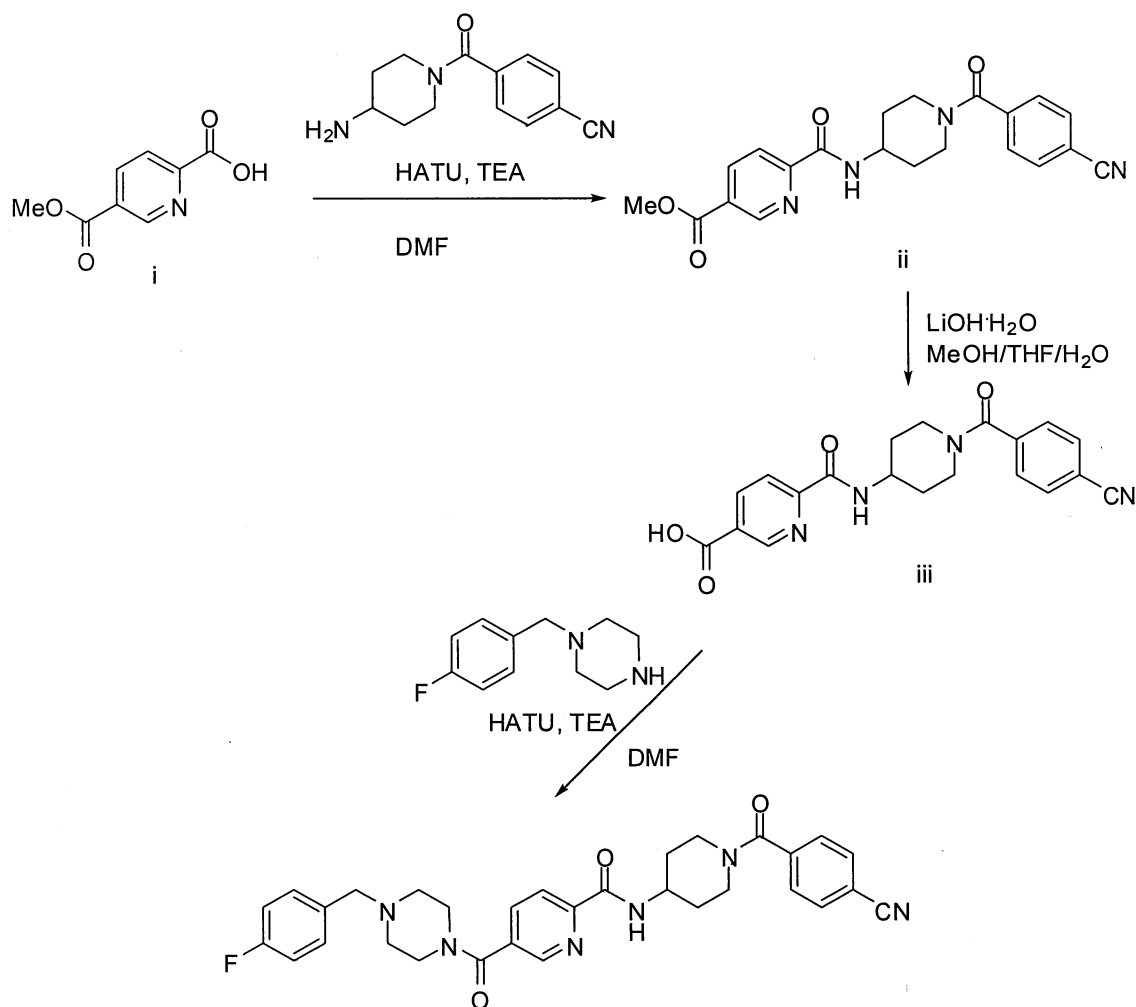
Các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) có thể được đưa vào các thuốc xức, dầu hoặc bột để dùng cho da theo các phương pháp nhất định được mô tả dưới đây.

Các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) cũng có thể được dùng ở dạng thuốc đạn, ví dụ, để dùng ở trực tràng. Các dược phẩm này cũng có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất với tá dược không gây kích ứng thích hợp mà ở dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy

trong trực tràng để giải phóng hoạt chất. Các chất này bao gồm bơ ca cao và các polyetylen glycol.

Các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa trong môi trường vô trùng. Hoạt chất, tùy thuộc vào tá dược lỏng và nồng độ được dùng, có thể được tạo hỗn dịch hoặc được hòa tan trong tá dược lỏng. Thuận tiện là, các chất bổ trợ như các chất gây tê cục bộ, các chất bảo quản và các chất đệm có thể được hòa tan trong tá dược lỏng này.

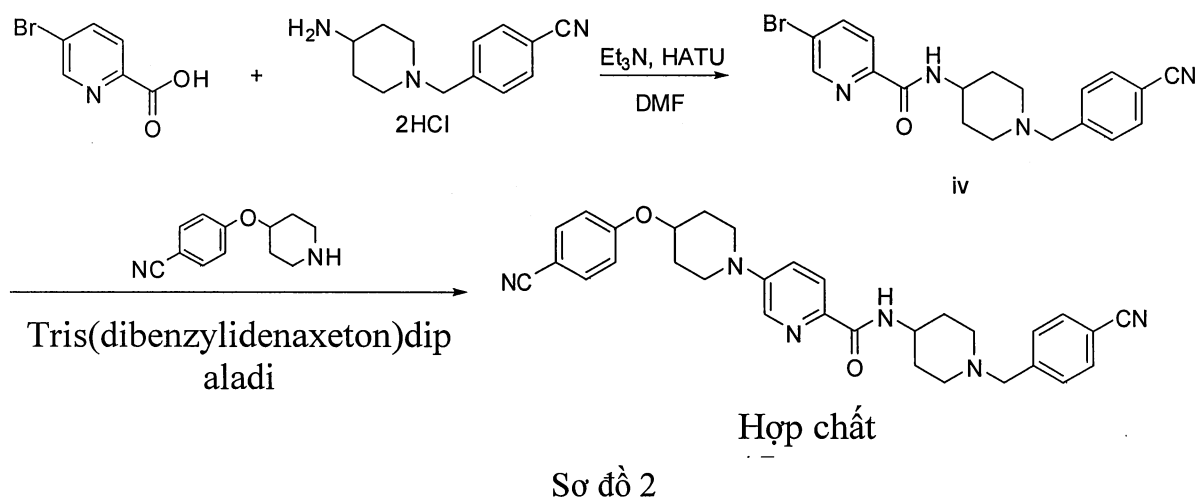
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và như được mô tả ở đây. Ví dụ, các hợp chất có công thức cấu trúc (I) có thể được điều chế theo các sơ đồ từ 1 đến 6, dưới đây, hoặc các sơ đồ tổng hợp tương tự:



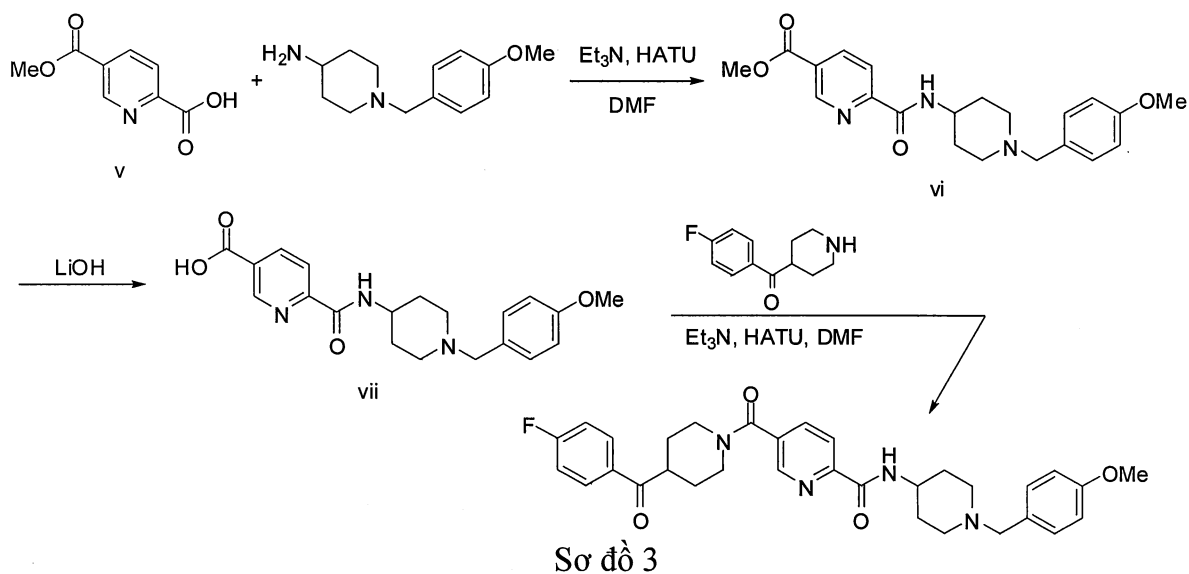
Hợp chất 4

Sơ đồ 1

Liên quan đến sơ đồ 1, este monometyl của axit pyridindicarboxylic (i), ví dụ, được kết hợp với amin (ở đây là 1-benzylpiperidin-4-amin được thế) để tạo ra carboxymethyl-pyridincarboxamit được thế (ii). Este này được xà phòng hóa để tạo ra axit carboxylic tương ứng (iii), sau đó axit này được kết hợp với amin thích hợp (trong trường hợp này là 1-benzylpiperazin được thế) để tạo ra hợp chất 4 nêu trong bảng 1.

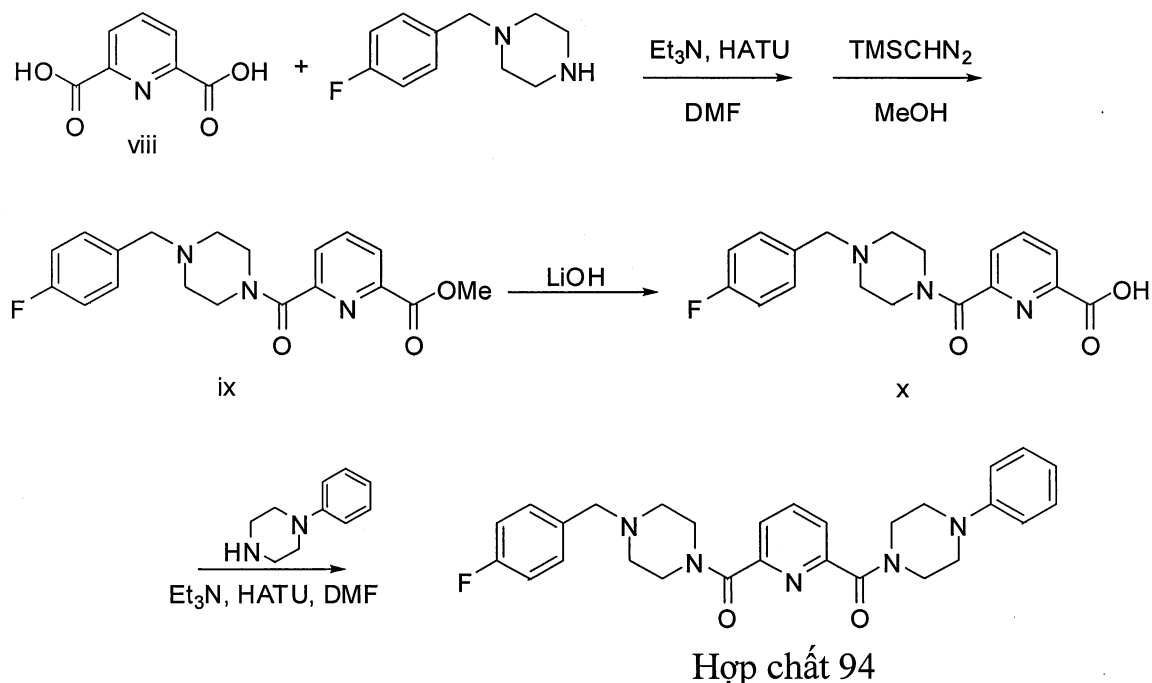


Liên quan đến sơ đồ 2, axit bromopyridindicarboxylic, ví dụ, được kết hợp với amin (ở đây là 1-benzylpiperidin-4-amin được thế) để tạo ra bromo-pyridincarboxamit được thế (iv), chất này sau đó được kết hợp với amin thích hợp (trong trường hợp này là 4-phenoxy-piperidin được thế) bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi để tạo ra hợp chất 17 nêu trong bảng 1.



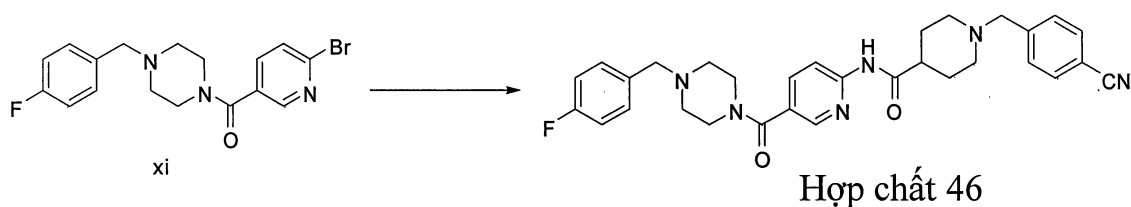
Liên quan đến sơ đồ 3, este monometyl của axit pyridindicarboxylic (v), ví dụ, được kết hợp với amin (ở đây là 1-benzylpiperidin-4-amin được thế) để tạo ra

carboxymethyl-pyridincarboxamit được thể (vi). Este này được xà phòng hóa để tạo ra axit carboxylic tương ứng (vii), sau đó axit này được kết hợp với amin thích hợp (trong trường hợp này là 4-benzoylpiperidin được thể) để tạo ra hợp chất 160 nêu trong bảng 1.



Sơ đồ 4

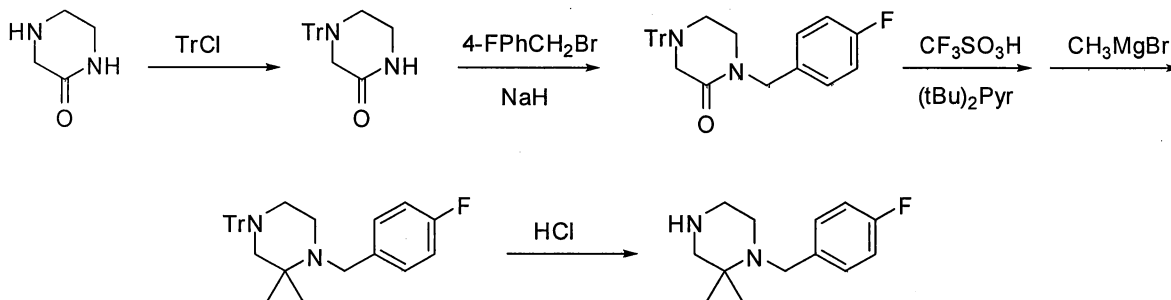
Liên quan đến sơ đồ 4, axit pyridin dicarboxylic (viii), ví dụ, được kết hợp với một đương lượng amin (ở đây là 1-benzylepiperizin được thể), sau đó với metanol và trimethylsilyl(diazometan) để tạo ra carbomethoxy-pyridin-carboxamit được thể (ix), hợp chất này được xà phòng hóa để tạo ra axit carboxylic-pyridincarboxamit được thể (x). Amin (trong trường hợp này là 1-phenylpiperazin) được kết hợp với axit carboxylic-pyridincarboxamit được thể (x) để tạo ra hợp chất 94 nêu trong bảng 1.



Sơ đồ 5

Liên quan đến sơ đồ 5, bromopyridincarboxamit (xi) được kết hợp với 1-benzylepiperidin-4-carboxamit được thể bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi để tạo ra hợp chất 46 nêu trong bảng 1. Phản ứng thuộc loại chung này được mô tả chi tiết

hơn, ví dụ, trong bài báo của Wrona, Iwona E. et al., *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(9), 2820-2835.



Sơ đồ 6

Sơ đồ 6 mô tả quy trình điều chế mà có thể được dùng để điều chế gem-dimethylpiperazin để sử dụng trong việc tạo ra các hợp chất tương tự như hợp chất 125 nêu trong bảng 1. Piperazin-2-on được bảo vệ duy nhất bằng trityl clorua, sau đó được kết hợp với bromua thích hợp (ở đây là benzyl bromua được thế) để tạo ra 1-(benzyl được thế)piperazin-2-on được bảo vệ ở vị trí 4. Oxo này được chuyển hóa thành gem-dimetyl bằng cách sử dụng phản ứng Grignard, sau đó loại bỏ trityl để tạo ra gem-dimetyl piperazin mong muốn. Minh họa chi tiết phản ứng này được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, và trong bài báo của Xiao, K-J.; Luo, J-M.; Ye, K-Y.; Wang, Y.; Huang, P-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3037-3040.

Người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể dựa vào các sơ đồ phản ứng từ 1 đến 6 để tạo ra các hợp chất mong muốn. Tuy nhiên, trong các trường hợp nhất định người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ sử dụng các chất phản ứng khác nhau để tác động đến một hoặc nhiều bước riêng rẽ hoặc để sử dụng nhóm bảo vệ khác nhau. Ngoài ra, người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các cách thức khác nhau nói chung.

Các hợp chất thích hợp để sử dụng cho được phẩm theo sáng chế bao gồm các hợp chất nêu trong bảng 1, trên đây. Các hợp chất này có thể được điều chế theo các sơ đồ chung nêu trên, ví dụ, bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả dưới đây trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Không dự tính là bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, các tác giả sáng chế phỏng đoán rằng các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) hoạt hóa quá trình

AMPK. Sự hoạt hóa quá trình AMPK có tác dụng làm gia tăng hấp thu glucoza, giảm tổng hợp glycogen và gia tăng sự oxy hóa axit béo, nhờ đó giảm nồng độ glycogen, axit béo và triglyxerit nội bào và làm tăng độ nhạy insulin. Vì chúng hoạt hóa quá trình AMPK nên các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) cũng ức chế các quá trình viêm diễn ra trong các giai đoạn ban đầu của chứng xơ vữa động mạch. Do đó, các hợp chất có các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) cũng có thể là hữu ích để điều trị bệnh tiểu đường typ II và để điều trị và phòng ngừa chứng xơ vữa động mạch, bệnh tim mạch, bệnh béo phì và bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu gây ra.

Theo một khía cạnh và không giới hạn bởi giả thuyết bất kỳ, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính hoạt hóa AMPK bằng cách liên kết với thụ thể adiponectin, tác dụng như là các chất bắt chước adiponectin hữu hiệu. Adiponectin là hormon protein được biểu hiện duy nhất trong và được tiết ra từ mô mỡ và là protein đặc trưng mỡ nhiều nhất. Adiponectin có liên quan trong việc điều biến sự chuyển hóa lipid và glucoza trong các mô nhạy với insulin. Các mức adiponectin tuần hoàn giảm đã được chứng minh ở một số tình trạng kháng insulin, như bệnh béo phì và bệnh tiểu đường typ 2 và cả ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành, chứng xơ vữa động mạch và chứng tăng huyết áp. Các mức adiponectin có tương quan tích cực với độ nhạy insulin, các mức HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và sự loại bỏ glucoza được kích thích bằng insulin và có tương quan nghịch đảo với chứng béo phì và các mức glucoza, insulin và triglyxerit. Các dược chất thiazolidindion mà làm tăng độ nhạy insulin qua việc hoạt hóa thụ thể γ được hoạt hóa bởi yếu tố tăng sinh vi thể peroxy, làm gia tăng sự sản xuất adiponectin nội sinh ở người.

Adiponectin liên kết với các thụ thể của nó trong gan và cơ xương và nhờ đó hoạt hóa quá trình AMPK. Tương tự, theo một khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế hoạt động như là các chất chủ vận thụ thể adiponectin. Các thụ thể adiponectin 1 và 2 là các protein liên kết màng được phát hiện trong cơ xương và mô gan.

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp hoạt hóa quá trình AMPK. Theo khía cạnh này, phương pháp hoạt hóa quá trình AMPK ở tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo một phương án, phương pháp gia tăng sự oxy hóa axit béo ở tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI). Axetyl Co-A carboxylaza (ACC) xúc tác sự tạo thành malonyl Co-A, chất ức chế hữu hiệu sự oxy hóa axit béo; phản ứng phosphoryl hóa ACC làm giảm hoạt tính xúc tác của nó đi rất nhiều, do đó làm giảm nồng độ malonyl Co-A và gia tăng tốc độ oxy hóa axit béo. Vì các hợp chất theo sáng chế có thể làm gia tăng tốc độ phản ứng phosphoryl hóa ACC nên chúng có thể làm giảm việc ức chế sự oxy hóa axit béo và do đó làm gia tăng tốc độ oxy hóa axit béo nói chung.

Theo phương án khác, phương pháp làm giảm nồng độ glycogen trong tế bào bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo phương án khác, phương pháp gia tăng sự hấp thu glucoza ở tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo phương án khác, phương pháp làm giảm các mức triglyxerit ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo phương án khác, phương pháp gia tăng độ nhạy insulin ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Do đó, các hợp chất và các được phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị rất nhiều chứng rối loạn chuyển hóa. Ví dụ, theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường typ II ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, solvat, hydrat, *N*-oxit hoặc được phẩm nêu trên. Theo phương án khác, phương pháp điều trị hoặc phòng

ngừa chứng xơ vữa động mạch hoặc bệnh tim mạch ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có công thức trong số các công thức (I)-(LXXXVI). Như được mô tả trên đây, các hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động như là các chất hoạt hóa quá trình AMPK. Do đó, theo phương án khác, phương pháp bao gồm việc điều biến quá trình AMPK (cả in vitro hoặc in vivo) bằng cách cho tế bào tiếp xúc với hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên, hoặc cho động vật có vú (ví dụ, người) dùng hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên với lượng đủ để điều biến hoạt tính AMPK và nghiên cứu các tác dụng được tạo ra bởi việc dùng nêu trên. Các phương pháp này là hữu ích để nghiên cứu quá trình AMPK và vai trò của nó đối với các cơ chế sinh học và các tình trạng bệnh cả in vitro và in vivo.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế tác động đến các quá trình truyền tín hiệu lipid. Ví dụ, theo một số phương án, các hợp chất này điều hòa tăng hoạt tính xeramidaza. Xeromit là chất trung tâm trong quá trình chuyển hóa sphingolipit, và là tiền chất trung gian của sphingomyelin và glycosphingolipit cũng như là các sản phẩm có hoạt tính sinh học sphingosin và sphingosin-1-phosphat. Hơn nữa, bản thân xeromit nội sinh cũng gián tiếp gây ra, ít nhất một phần, các tác động của rất nhiều tác nhân kích thích đối với sự biệt hóa, sự chết theo chương trình, và sự ngăn chặn phát triển của tế bào. Xeromit được deaxyl hóa bằng enzym xeramidaza để tạo ra sphingosin, chất này được phosphoryl hóa thành sphingosin-1-phosphat bằng sphingosin kinaza.

Các mức xeromit cao đã được chứng minh là gây ra sự chết theo chương trình, sự biệt hóa và sự lão hóa của tế bào. Hơn nữa, các mức xeromit cao cũng liên quan đến rất nhiều bệnh và rối loạn bao gồm, ví dụ, bệnh Batten, bệnh viêm ruột, đông máu nội mạch lan tỏa, sốt, dị hóa protein và/hoặc tiêu mỡ, chứng to gan lách đi kèm với bệnh viêm hoặc bệnh gan chuyển hóa, viêm màng trong tim, hoạt hóa tế bào nội mô và bạch cầu, chứng huyết khối mao mạch, viêm não-màng não do các tác nhân truyền nhiễm, các biến chứng trong việc cấy ghép cơ quan, viêm khớp dạng thấp và các bệnh mô liên kết, các bệnh tự miễn, tăng năng tuyến giáp, tổn thương do các tác nhân xạ trị/hóa trị và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Chức năng điều hòa tăng xeramidaza (và do vậy giảm nồng độ xeramit) có thể được dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự tăng sinh (phát triển) tế bào bị suy giảm hoặc nói cách khác là các rối loạn mà trong đó sự tăng sinh tế bào là mong muốn, ví dụ, các rối loạn thoái hóa, giảm phát triển, các tổn thương, các chấn thương vật lý, và các bệnh trong đó xeramit tích tụ trong các tế bào, như bệnh Fabry. Các rối loạn khác có thể có lợi từ việc hoạt hóa xeramidaza bao gồm các rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và xơ cứng cột bên teo cơ và các rối loạn lão hóa như loạn năng miễn dịch, cũng như các rối loạn, như các rối loạn được liệt kê trên đây, liên quan đến các mức xeramit cao.

Các hợp chất, muối, tiền dược chất, *N*-oxit, solvat và hydrat theo sáng chế có thể được dùng, ví dụ, cho động vật có vú để làm chậm các đáp ứng tế bào kết hợp với sự hoạt hóa quá trình tải nạp tín hiệu qua trung gian xeramit. Các hợp chất này có thể hữu ích, ví dụ, để cung cấp sự bảo vệ chống lại sự lão hóa hoặc sự chết theo chương trình của tế bào, như xảy ra do chấn thương (ví dụ, chứng viêm da phóng xạ) và lão hóa (ví dụ, của da hoặc các cơ quan khác).

Phương án khác là phương pháp điều hòa tăng chức năng xeramidaza ở tế bào (*in vivo* hoặc *in vitro*), phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo phương án khác, phương pháp giảm nồng độ xeramit trong tế bào (*in vivo* hoặc *in vitro*) bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm chứa hợp chất nêu trên, như hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI).

Theo phương án khác, phương pháp ức chế các đáp ứng được hoạt hóa bởi xeramit đối với các tác nhân kích thích lên tế bào (*in vivo* hoặc *in vitro*) bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm nêu trên. Các tác nhân kích thích này có thể là, ví dụ, các tác nhân kích thích sự lão hóa và/hoặc sự chết theo chương trình của tế bào.

Phương án khác là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn trong đó sự tăng sinh tế bào bị suy giảm hoặc sự tăng sinh tế bào là mong muốn ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm chứa hợp chất nêu trên, ví dụ, hợp chất có một trong số các công thức (I)-(LXXXVI). Các bệnh và các rối loạn có thể áp dụng là như nêu trên.

Phương án khác là phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến mức xeromit cao ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm theo sáng chế. Các bệnh và các rối loạn khác nhau có thể áp dụng là như nêu trên. Theo các phương án nhất định, đối tượng này có mức xeromit cao hơn khoảng $50\text{pmol}/10^6$ tế bào.

Hơn nữa, vì một số thuốc có thể gây ra mức xeromit cao nên các hợp chất, muối, tiền được chất, *N*-oxit, solvat và hydrat theo sáng chế có thể hữu ích là được dùng đồng thời với các thuốc này để làm giảm ít nhất một phần tác động nói trên. Ví dụ, theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm theo sáng chế được dùng đồng thời với corticosteroid (ví dụ, dexamethason), thuốc chống viêm (ví dụ, indomethaxin), thuốc kháng virus (ví dụ, interfereon), thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ, cyclosporin), thuốc điều trị hóa học (ví dụ, adriamixin), và chất có khả năng tạo miễn dịch (ví dụ, immunoglobulin hoặc vắcxin), hoặc thuốc nội tiết (ví dụ, metimazol). Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là việc dùng đồng thời được dự tính là việc dùng không chỉ ở cùng thời điểm, mà còn là việc dùng ở các thời điểm khác nhau nhưng có tác dụng được lý chồng chéo lên nhau về mặt thời gian.

Phương án khác là phương pháp giảm tác động lão hóa da của đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho da tiếp xúc với hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm theo sáng chế.

Phương án khác là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm da phóng xạ ở da của đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho da tiếp xúc với hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm theo sáng chế.

Để xác định và chọn lựa hợp chất điều trị để sử dụng để điều trị các tình trạng kết hợp với xeromit, các tế bào (hoặc các thành phần nội bào như các tiểu thể) mà chưa bị phơi nhiễm tác nhân gây lão hóa hoặc chết theo chương trình (ví dụ, các xytokin như TNF- α hoặc các tác nhân kích thích bên ngoài như nhiệt, phóng xạ hoặc các tác nhân hóa học) được phơi nhiễm tác nhân này và các thuốc và hợp chất cạnh tranh. Khả năng ức chế sự lão hóa và sự chết theo chương trình được đo dưới dạng hàm số của sự phát triển tế bào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ các kỹ thuật để thu được các số đo này.

Ví dụ, khả năng ức chế sự lão hóa tế bào có thể được đo sau khi thiếu huyết thanh trong các tế bào phụ thuộc huyết thanh. Nhiều loại tế bào phụ thuộc vào các yếu tố huyết thanh để phát triển. Do đó, sự thiếu các tế bào huyết thanh này tạo ra mô hình đánh giá hợp chất trong việc điều biến các đáp ứng tế bào đối với sự tải nạp tín hiệu qua trung gian xeromit nội bào. Cụ thể là, việc rút huyết thanh ra khỏi các môi trường tế bào phụ thuộc huyết thanh làm cho các mức xeromit nội sinh nội bào gia tăng và có thể còn làm gia tăng các mức diacyl glycerol nội sinh nội bào (xem, ví dụ, Jayadev, et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995)). Để đánh giá tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với các tình trạng kết hợp với xeromit in vitro, có thể sử dụng mô hình rút huyết thanh. Cụ thể là, các tế bào nguyên bào sợi 3T3 có thể được gieo trong các đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ trong DMEM với sự có mặt của huyết thanh bào thai bò 10%. Các tế bào này được ủ đến mức độ nhập dòng là 90%. Môi trường được loại bỏ, và các tế bào được rửa và ủ lại trong DMEM không có huyết thanh. Hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau (ví dụ, 0, 4, 40 hoặc 400 μ M) và xeromit có thể thấm qua tế bào (ví dụ, 0, 5 hoặc 10 μ M) được bổ sung vào các lỗ. Sau 24 giờ ủ, bổ sung 0,5 μ Ci [^{3} H] thymidin vào mỗi lỗ trong hai giờ. Mức tổng hợp ADN trong số tế bào được thử nghiệm được đánh giá bằng các kỹ thuật thông thường để phát hiện sự kết hợp [^{3} H] thymidin. Kết quả của thử nghiệm này có thể được sử dụng để thiết lập hiệu quả ức chế sự lão hóa tế bào của hợp chất thử nghiệm.

Khả năng ức chế sự chết theo chương trình của tế bào có thể được xác định, ví dụ, bằng cách sử dụng sự kích thích CD95. Sự tiếp hợp của thụ thể bề mặt tế bào CD95 (còn được biết như là kháng nguyên Fas/Apo-1) khởi động sự chết theo chương trình của tế bào. DX2 là kháng thể kháng FAS chức năng (CD95) mà khi liên kết với CD95 sẽ hoạt hóa sự xúc tác sphingomyelinaza của quá trình thủy phân

sphingomyelin và sản xuất xeromit (xem, liên quan đến DX2, Cifone, et al., J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)). Do đó, sự liên kết của CD95 là mô hình để truyền dẫn sự chết theo chương trình của tế bào qua quá trình tải nạp tín hiệu sphingomyelin. Để đánh giá tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với sự chết tế bào theo chương trình qua trung gian xeromit, các nguyên bào lympho T của người (Jurkat) được tạo huyền phù với nồng độ 2×10^6 tế bào/ml trong RPMI-1640 được bổ sung insulin, transferrin, selen và glutamin. Sau khi ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng với hợp chất thử nghiệm, pentoxifyllin hoặc hợp chất đối chứng (Ro-1724), 25ng/mL kháng thể kháng FAS được bổ sung vào mỗi huyền phù. Sau 2 giờ nữa, sự chết tế bào theo chương trình được đo như là hàm số của số lượng tế bào (đếm bằng huyết cầu kế) mà đã được loại trừ số tế bào sống bằng thuốc nhuộm erythrosin B. Kết quả của thử nghiệm này có thể được sử dụng để thiết lập hiệu quả ức chế sự chết tế bào theo chương trình của hợp chất thử nghiệm.

Để đánh giá tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với khả năng chết các lympho bào của người, các lympho bào máu ngoại vi của người được phân tách từ máu người bình thường và được rút hết các bạch cầu đơn nhân to bằng cách cho bám dính vào chất nền dẻo. Sau đó, các lympho bào được nuôi cấy trong môi trường RPMI-1640 với 10% huyết tương tự thân ở nồng độ ban đầu là 2×10^6 tế bào/ml. Các phân ước của các mẫu tế bào được chia ra và một nửa số mẫu được ủ bằng hợp chất thử nghiệm hoặc 6,7-dimethoxy-1(2H)-isoquinolin (Aldrich) trong bốn ngày. Nửa số mẫu còn lại được để yên trong bốn ngày. Khả năng sống sót của tế bào sau bốn ngày được xác định bằng cách loại trừ bằng thuốc nhuộm erythrosin B trong huyết cầu kế. Kết quả của thử nghiệm này có thể được dùng để thiết lập hiệu quả ức chế sự chết tế bào theo chương trình của hợp chất thử nghiệm đối với các lympho bào của người so với các lympho bào không được xử lý.

Protein kinaza được hoạt hóa bằng xeromit (CaPK) là protein 97kDa liên kết màng duy nhất và được cho là có vai trò trong quá trình tải nạp tín hiệu sphingomyelin. Cụ thể là, CaPK được cho là gián tiếp gây ra sự phosphoryl hóa peptit thu được từ trình tự axit amin bao quanh Thr.sup.669 của thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (tức là, các axit amin 663-681). Vị trí này cũng được phát hiện bằng kinaza được hoạt hóa bằng chất gây gián phân MAP (còn được biết như là họ các kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào). Do đó, tác dụng của các hợp chất theo sáng chế đối với

hoạt tính CaPK ở tế bào có thể biểu thị tác dụng mà các hợp chất gây ra đối với sự tải nạp tín hiệu trong quá trình sphingomyelin. Do đó, các tế bào Jurkat được tạo huyền phù ở nồng độ 2×10^6 tế bào/ml trong môi trường RPMI-1640 như được mô tả trên đây liên quan đến phần thử nghiệm sự chết theo chương trình của tế bào. Sau khi ủ trong 2 giờ, bổ sung hợp chất thử nghiệm; $20 \mu\text{M}$ xeromit hoặc 25 ng/ml kháng thể kháng FAS DX2 vào mỗi huyền phù và ủ trong 15 phút. Sau khi ly tâm và rửa, các tế bào được làm đồng nhất một cách riêng rẽ trong thiết bị làm đồng nhất Dounce. Các mức xeromit kinaza trong mỗi mẫu kiểm tra có thể được thử nghiệm như được mô tả bởi Liu, et al., trong bài báo J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994), được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Ngắn gọn là, phần màng được phân tách từ mỗi mẫu kiểm tra chứa dịch đồng nhất tế bào được xử lý bằng cách siêu ly tâm và chạy trên 10% gel PAGE. Gel này được rửa bằng guanadin-HCl, và tái tạo đặc tính trong dung dịch đệm HEPES. Sau đó [^{32}P]-ATP được bổ sung vào gel này và để đó trong 10 phút. Sau đó, gel này được rửa toàn bộ bằng 5% TCA. Kinaza tự phosphoryl hóa được phát hiện bằng kỹ thuật tự chụp bằng phóng xạ. Kết quả của thử nghiệm này có thể được dùng để thiết lập hiệu quả ức chế CaPK của các hợp chất theo sáng chế.

Hoạt tính xeramidaza có thể được đo bằng nhiều cách. Ví dụ, mẫu từ đối tượng hoặc mẫu tế bào có thể được thử nghiệm in vitro đối với các mức ARN hoặc protein, cấu trúc, và/hoặc hoạt tính của xeramidaza ARN hoặc protein được biểu hiện. Nhiều phương pháp tiêu chuẩn trong lĩnh vực này có thể được áp dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thử nghiệm enzym xeramidaza.

Các mức xeromit tế bào có thể được giám sát trực tiếp, hoặc bằng cách giám sát gián tiếp nồng độ của chất chuyển hóa xeromit trong tế bào. Ví dụ, các mức xeromit có thể được đo trực tiếp bằng cách tách các lympho bào máu ngoại vi từ bệnh nhân. Các tế bào này được ly tâm để loại bỏ phần nổi, và các lipid được loại ra khỏi viên cặn tế bào. Pha hữu cơ chứa xeromit có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm diacylglyceraza kinaza để phosphoryl hóa xeromit, sau đó chất này được chứng minh bằng kỹ thuật tự chụp bằng phóng xạ. Các phương pháp để thực hiện các thử nghiệm diacylglyceraza kinaza được mô tả, ví dụ, trong Cifone, M.G. et al., J. Exp. Med., 180(4), 1547-52 (1993), Jayadev et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052. (1995), và Perry, D.K. et al, Methods Enzymology, 312, 22-31 (2000), mỗi ấn phẩm này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất hoạt hóa AMPK theo sáng chế là hữu ích để gia tăng hiệu quả trao đổi chất, ví dụ bằng cách gia tăng khả năng oxy hóa sợi cơ, khả năng chịu đựng và hoạt động thể dục nhịp điệu. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị và điều hòa các rối loạn chức năng ty thể, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tình trạng không chịu được việc tập thể dục, hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứng yếu cơ, chứng giật rung cơ, bệnh động kinh giật cơ, như đi kèm với hội chứng sợi cơ không đều, hội chứng Kearns-Sayre, hội chứng Leigh, hội chứng MELAS. Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị các tình trạng loạn dưỡng cơ, như các chứng loạn dưỡng cơ Duchenne và Becker và chứng mất điều vận Friedreich.

Các hợp chất hoạt hóa AMPK theo sáng chế cũng có tác dụng làm giảm stress oxy hóa và các tác động thứ phát của bệnh stress này. Nhiều bệnh, bao gồm một số bệnh trong số các bệnh được liệt kê trên đây, có các tác động thứ phát gây nên bởi sự tổn thương do stress oxy hóa quá mức mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, sự tổn thương gốc tự do có liên quan đến các rối loạn thần kinh, như bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ (bệnh Lou Gehrig) và bệnh Alzheimers. Các bệnh khác trong đó diễn ra sự tổn thương gốc tự do quá mức thường bao gồm các tình trạng giảm oxy không khí thở vào và rất nhiều các rối loạn khác. Cụ thể hơn là, các rối loạn này bao gồm chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ (như tổn thương tái tưới máu mạch vành hoặc não), chứng thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu cơ tim, các tai biến mạch não (như chứng đột quỵ do huyết khối tắc mạch hoặc do xuất huyết) mà có thể dẫn đến chứng thiếu máu cục bộ ở não, chứng thiếu máu cục bộ do phẫu thuật, xuất huyết do chấn thương (ví dụ, chứng đột quỵ giảm lưu lượng máu mà có thể dẫn đến giảm oxy mô hoặc tình trạng giảm oxy không khí thở vào CNS), tổn thương hồi sức, chấn thương tủy sống, các bệnh viêm, các rối loạn tự miễn (như viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh lupus ban đỏ hệ thống), hội chứng Down, bệnh Hallervorden-Spatz, chứng múa giật Huntingtons, bệnh Wilson, bệnh mạch máu do tiểu đường (như bệnh mạch ngoại vi hoặc thoái hóa võng mạc), viêm màng mạch nhỏ, bệnh phổi bị tắc nghẽn mãn tính (COPD), bao gồm bệnh viêm phế quản mãn tính và khí thũng, bệnh hen, sự tạo u, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột và bệnh viêm tụy. Sự tổn thương gốc tự do cũng liên quan đến rất nhiều các rối loạn liên quan đến tuổi tác, đặc biệt là các tình trạng bệnh mắt như bệnh đục thủy tinh thể và bệnh thoái hóa giác mạc liên quan đến tuổi tác.

Đặc biệt các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các rối loạn thần kinh kết hợp với sự giảm chức năng ty thể, stress oxy hóa, hoặc cả hai. Ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ và bệnh Parkinson có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất hoạt hóa AMPK theo sáng chế.

Khả năng chuyển hóa được gia tăng bằng các hợp chất hoạt hóa AMPK theo sáng chế. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng để cải thiện hiệu quả tập thể dục và thành tích thể thao. Hơn nữa, các tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tình trạng giảm oxy không khí thở vào, chứng đau thắt ngực, chứng thiếu máu cục bộ mạch vành và tổn thương cơ quan thứ phát do chứng hẹp mạch vành, chứng khập khiễng cách hồi, chứng sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh đột quỵ, chứng say độ cao và bệnh suy tim, bao gồm suy tim sung huyết có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Các tác động và các rối loạn viêm có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh viêm phổi, như bao gồm bệnh hen, COPD và sự thải ghép. Tương tự, các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích trong việc giảm bệnh viêm cơ quan, cụ thể là bệnh viêm kết hợp với đại thực bào, như bệnh viêm thận, gan và các cơ quan khác. Hoạt tính chống viêm của các hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá như được người có hiểu biết trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ, bằng cách sử dụng đáp ứng lympho bào hỗn hợp in vitro.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm nêu trên dùng để điều trị hoặc làm giảm rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa, loạn năng ty thể, sự tổn thương gốc tự do và/hoặc mất khả năng chuyển hóa ở đối tượng cần điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối dược dụng, tiền dược chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc dược phẩm nêu trên dùng để điều trị hoặc làm giảm rối loạn loạn năng ty thể ở đối tượng cần điều trị. Theo các phương án nhất định, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng không chịu được việc tập thể dục, hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứng yếu cơ, chứng giật rung cơ, bệnh

động kinh giật cơ (như đi kèm với hội chứng sợi cơ không đều), hội chứng Kearns-Sayre, hội chứng Leigh, hội chứng MELAS.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên dùng để gia tăng khả năng chuyển hóa ở đối tượng cần điều trị. Hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên có thể được dùng để gia tăng khả năng oxy hóa sợi cơ, khả năng chịu đựng và hoạt động thể dục nhịp điệu, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên có thể được dùng, ví dụ, để cải thiện hiệu quả tập thể dục, khả năng chịu đựng việc tập thể dục và/hoặc thành tích thể thao ở đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên dùng để bắt chước các tác dụng của việc tập thể dục ở đối tượng cần điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên dùng để điều trị hoặc làm giảm rối loạn ở đối tượng cần điều trị, rối loạn này được chọn từ nhóm bao gồm tình trạng giảm oxy không khí thở vào, chứng đau thắt ngực, chứng thiếu máu cục bộ mạch vành và tổn thương cơ quan thứ phát do chứng hẹp mạch vành, chứng khập khiễng cách hồi, chứng sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh đột quỵ, chứng say độ cao và bệnh suy tim, bao gồm suy tim sung huyết.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc làm giảm tình trạng loạn dưỡng cơ ở đối tượng cần điều trị. Việc điều trị hoặc làm giảm này được thực hiện bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Theo các phương án nhất định, tình trạng loạn dưỡng cơ là chứng loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng loạn dưỡng cơ Becker, hoặc chứng mất điều vận Freidreich.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để gia tăng khả năng oxy hóa của sợi cơ, việc gia tăng này được thực hiện bằng

cách cho sợi cơ tiếp xúc với hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Việc tiếp xúc này có thể được thực hiện in vitro hoặc in vivo.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để làm giảm chứng stress oxy hóa ở đối tượng cần điều trị, việc làm giảm này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để làm giảm tổn thương gốc tự do ở đối tượng cần điều trị, việc làm giảm này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc làm giảm rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng cần điều trị, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn thần kinh, tình trạng giảm oxy không khí thở vào, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu cơ tim, các tai biến mạch não, chứng thiếu máu cục bộ do phẫu thuật, xuất huyết do chấn thương, tổn thương hồi sức, chấn thương tủy sống, các bệnh viêm, các rối loạn tự miễn, hội chứng Down, bệnh Hallervorden-Spatz, chứng múa giật Huntingtons, bệnh Wilson, bệnh mạch máu do tiểu đường, viêm màng mạch nhỏ, bệnh phổi bị tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh hen, sự tạo u, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột và bệnh viêm tụy, và các rối loạn liên quan đến tuổi tác, việc điều trị hoặc làm giảm này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Các ví dụ cụ thể về các rối loạn và các tình trạng bệnh lý này được bàn luận trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc làm giảm rối loạn thần kinh ở đối tượng cần điều trị, rối loạn thần kinh kết hợp với sự giảm chức năng ty thể, chứng stress oxy hóa, hoặc cả hai, việc điều trị hoặc làm giảm này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dụng, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó)

hoặc được phẩm nêu trên. Ví dụ cụ thể về các rối loạn thần kinh này được bàn luận trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để giảm stress oxy hóa ở tế bào, việc giảm này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất, muối được dung, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Bước tiếp xúc có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*.

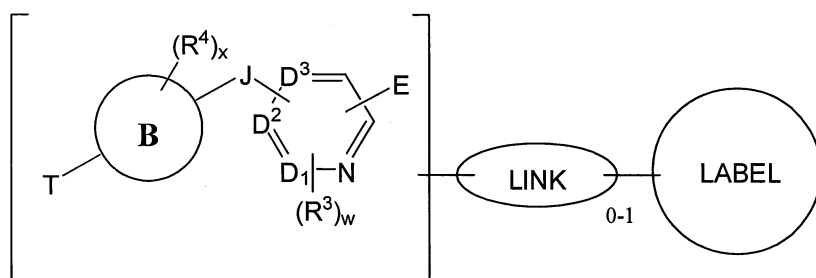
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để giảm sự tổn thương gốc tự do ở tế bào, việc giảm này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất, muối được dung, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Bước tiếp xúc có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị các tác động hoặc rối loạn viêm ở đối tượng cần điều trị, việc điều trị này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất, muối được dung, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm nêu trên. Ví dụ, theo một phương án, tác động hoặc rối loạn viêm là bệnh viêm phổi, như bệnh viêm phổi liên quan đến hen, COPD và chứng thở gấp. Theo phương án khác, tác động hoặc rối loạn viêm là bệnh viêm cơ quan, cụ thể là bệnh viêm kết hợp với đại thực bào, như bệnh viêm thận, gan và các cơ quan khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc hợp chất theo sáng chế, muối được dung, tiền được chất, *N*-oxit (hoặc solvat hoặc hydrat của nó) hoặc được phẩm như được mô tả trên đây được dùng để bào chế thuốc nhằm mục đích chữa bệnh bất kỳ như được mô tả trên đây. Ví dụ, thuốc này có thể được dùng để làm giảm các mức triglycerit ở đối tượng, để điều trị bệnh tiểu đường typ II ở đối tượng, hoặc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng xơ vữa động mạch hoặc bệnh tim mạch ở đối tượng. Theo các phương án khác, thuốc này có thể được dùng để làm giảm các mức xeromit tế bào ở đối tượng, ví dụ, để điều trị bệnh Batten.

Hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các chất đánh dấu, ví dụ để sử dụng cho nhiều thử nghiệm nghiên cứu khả năng liên kết thụ thể, hiệu lực và sự chuyển hóa của chúng. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến liên hợp được đánh dấu chứa hợp chất theo sáng chế liên kết cộng hóa trị với chất đánh dấu, tùy

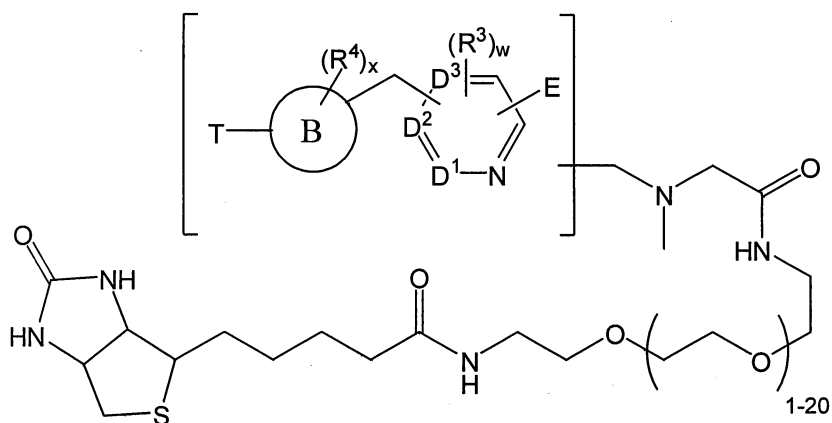
ý qua nhóm liên kết. Nhóm liên kết và chất đánh dấu thích hợp sẽ được người có hiểu biết trong lĩnh vực này dễ dàng biết rõ khi xem xét phần mô tả này. Chất đánh dấu có thể là, ví dụ, chất đánh dấu ái lực như biotin hoặc streptavidin, hapten như digoxigenin, enzym như peroxidaza, hoặc chất gắn đuôi huỳnh quang hoặc mang màu. Nhóm liên kết thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, theo một số phương án, nhóm liên kết etylen glycol, oligo(etylen glycol) hoặc poly(etylen glycol) được sử dụng. Ví dụ khác về các nhóm liên kết bao gồm các axit amin, mà có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với các nhóm liên kết khác, như etylen glycol, oligoetylen glycol hoặc polyetylen glycol. Các nhóm liên kết thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit amin đơn, cũng như di- và tripeptit. Theo một phương án, nhóm liên kết bao gồm gốc glyxin. Tất nhiên là người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các nhóm liên kết và các chất đánh dấu khác có thể được sử dụng. Theo các phương án khác, chuỗi alkylen là nhóm liên kết. Theo các phương án khác, nhóm liên kết có cấu trúc $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-Y^m-$, trong đó mỗi Y^m là $-O-$, $-N(R^9)-$, hoặc L , và m là nằm trong khoảng từ 1 đến 40. Ví dụ, theo các phương án nhất định, liên hợp được đánh dấu có công thức cấu trúc (LXXXVII):



(LXXXVII),

trong đó gốc “LINK” là nhóm liên kết và là tùy ý, và gốc “LABEL” là chất đánh dấu, gốc $LINK_{0-1}$ -LABEL được liên kết với hợp chất trong dấu ngoặc ở nguyên tử cacbon aryl hoặc heteroaryl bất kỳ (ví dụ, của pyridin, pyridazin, pyrimidin hoặc pyrazin trung tâm, của gốc E (ví dụ, của nhóm R^{17} của nó như trong hợp chất 403), hoặc của gốc T (ví dụ, của vòng “A” của nó như trong các hợp chất 371 và 394)), và tất cả các biến số khác là như được mô tả trên đây, ví dụ liên quan đến công thức cấu trúc (I). Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế liên quan đến các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI) có thể được sử dụng trong liên hợp được đánh dấu có công thức cấu trúc (LXXXVII).

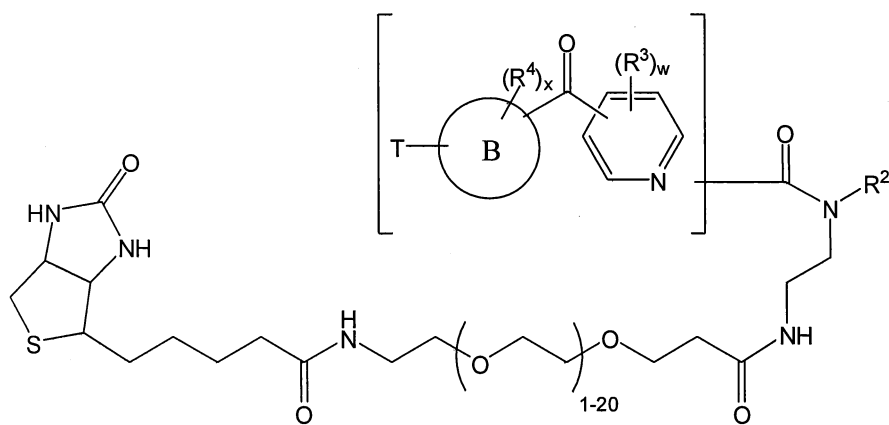
Ví dụ, theo một phương án cụ thể, liên hợp được đánh dấu có công thức cấu trúc (LXXXVIII):



(LXXXVIII)

trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây, ví dụ liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI). Liên kết với hợp chất trong dấu ngoặc có thể được thực hiện, ví dụ, ở pyridin, pyridazin, pyrimidin hoặc pyrazin trung tâm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến liên hợp được đánh dấu có công thức (LXXXIX):



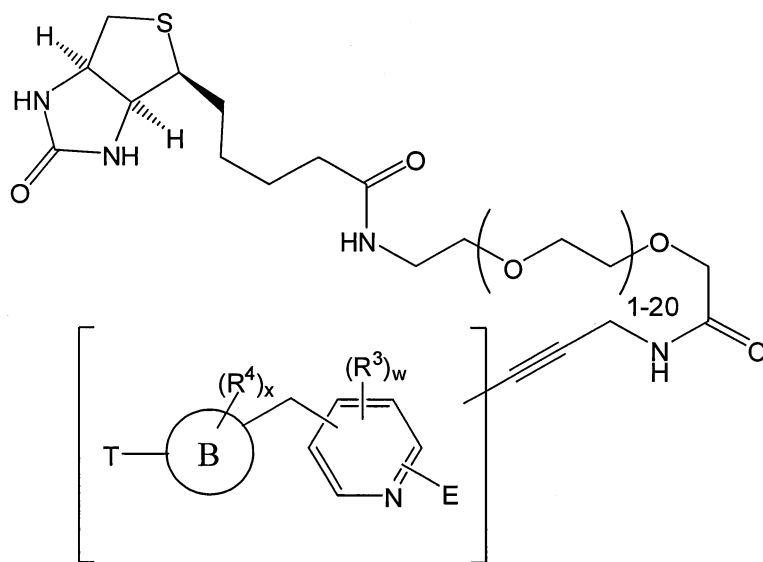
(LXXXIX).

Liên kết với hợp chất trong dấu ngoặc có thể được thực hiện, ví dụ, ở pyridin, pyridazin, pyrimidin hoặc pyrazin trung tâm.

Hợp chất có công thức (LXXXIX) có thể được người có hiểu biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ điều chế, ví dụ, bằng phản ứng amin hóa khử giữa N-Boc-glyxin aldehyt với amin bậc một H_2NR^2 , để tạo ra $R^2NHCH_2CH_2NHBoc$, hợp chất này có thể được liên kết với axit pyridincarboxylic để tạo ra cấu trúc mục tiêu như được mô tả ở

đây. Nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ, và amin thu được được chi tiết hóa để tạo ra hợp chất được đánh dấu.

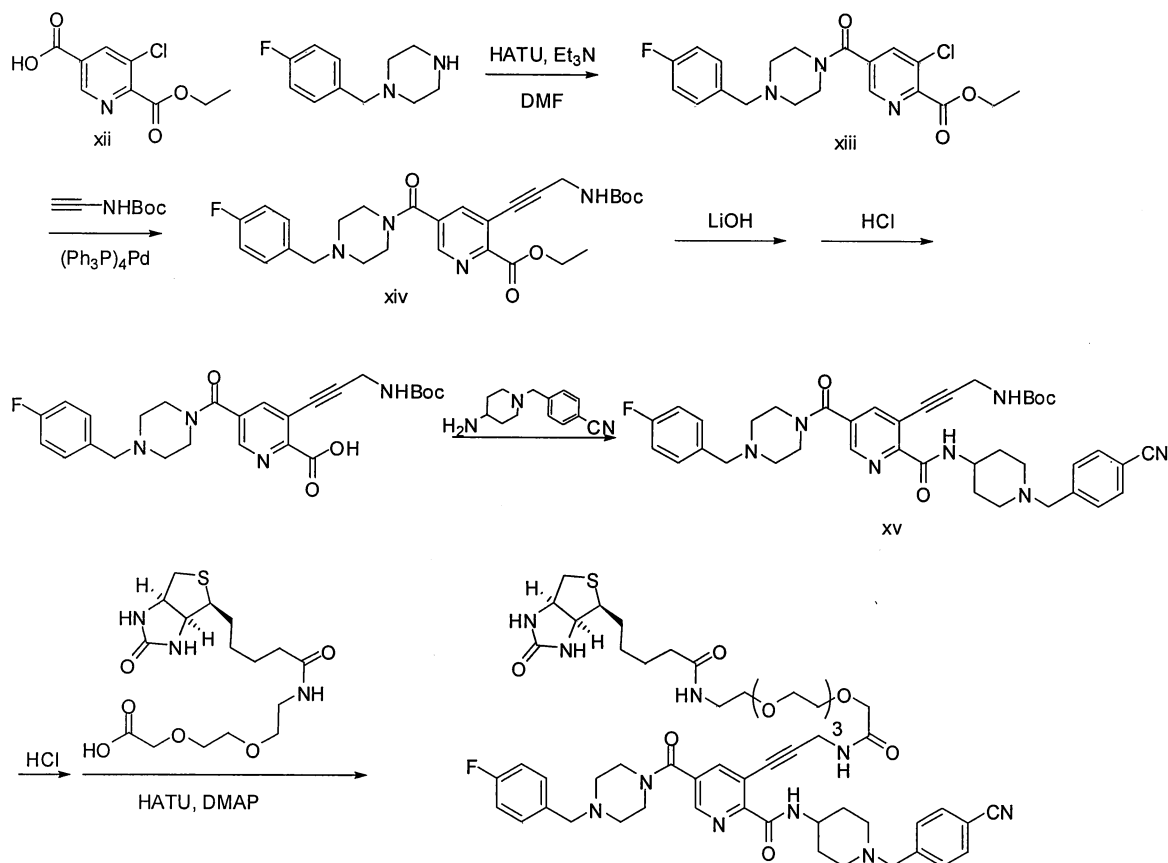
Theo một phương án cụ thể khác, liên hợp được đánh dấu có công thức cấu trúc (XC):



(XC)

trong đó tất cả các biến số là như được mô tả trên đây, ví dụ liên quan đến công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc (I)-(LXXXVI). Liên kết với hợp chất trong dấu ngoặc có thể được thực hiện, ví dụ, ở pyridin, pyridazin, pyrimidin hoặc pyrazin trung tâm. Hợp chất 159 là ví dụ về phương án hợp chất có công thức cấu trúc (XC).

Hợp chất có công thức cấu trúc (XC) có thể được điều chế theo sơ đồ 7, dưới đây, và như được mô tả liên quan đến các ví dụ 159 và 164.



Sơ đồ 7

Liên quan đến sơ đồ 7, este monoethyl của axit clopyridindicarboxylic (xii) được kết hợp với amin (ở đây là 1-benzylpiperazin được thế) để tạo ra carboxymethyl-clopyridincarboxamit được thế (xiii), kết hợp hợp chất này với propargyl amin được bảo vệ để tạo ra carboxyethyl-alkynylpyridincarboxamit được thế (xiv). Hợp chất (xiv) được xà phòng hóa, sau đó được kết hợp với amin (ở đây là 1-benzylpiperidin được thế), để tạo ra (3-amino-1-propyn)-pyridindicarboxamit được thế, hợp chất 164 nêu trong bảng 1. Hợp chất 164 được khử bảo vệ, và amin tự do được kết hợp với axit liên kết biotinyl để tạo ra hợp chất 159 nêu trong bảng 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được dự tính là để minh họa thêm các phương án nhất định và không được dự tính là để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp nêu trên các sơ đồ 1-7; trong các trường hợp nhất định, các quy trình tổng hợp ví dụ được cung cấp.

Hợp chất 1: *N*-(4-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)-piperizin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,96 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,71-7,64 (3H, m), 7,55 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 7,04 (2H, t, J 8,5 Hz), 3,96-3,85 (1H, m), 3,82-3,76 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,54 (2H, s), 3,48-3,43 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,74-1,63 (3H, m); m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 2: *N*-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,67 (1H, s), 8,15 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,68 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J 8,0 Hz), 3,97-3,87 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,39 (2H, m), 2,97-2,74 (6H, m), 2,23 (2H, m), 1,96-1,91 (2H, m), 1,80-1,66 (3H, m); m/z : 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 3: pyridin-2,5-diylbis((4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon). ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,62 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,07-7,01 (4H, m), 3,82-3,74 (4H, m), 3,55-3,47 (8H, m), 2,58-2,54 (4H, m), 2,46-2,41 (4H, m); m/z : 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 4: *N*-(1-(4-xyanobenzoyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,66 (1H, s), 8,15 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,84 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,37-7,32 (2H, m), 7,04 (2H, t, J 9,0 Hz), 4,63 (1H, m), 4,24-4,17 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,67-3,52 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,11-3,03 (1H, m), 2,56 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,14-1,85 (2H, m), 1,79-1,62 (2H, m); m/z : 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 5: N^2 -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)- N^5 -(3-benzylphenyl)-pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,01 (1H, s), 8,26 (2H, s), 7,96 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,87 (1H, s), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,57 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,32-7,16 (m, 7H), 3,99 (3H, s), 3,56 (2H, s), 2,84 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,72-1,61 (2H, m); m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 6: *N*-(4-((4-xyanophenyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,57 (1H, br s), 8,17 (1H, m), 7,91-7,83 (m, 6H), 7,28 (1H, m), 7,01 (2H, m), 3,98-3,77 (5H, m), 3,57-3,30 (4H, m), 2,62-2,31 (6H, m), 2,09 (2H, m), 1,78-1,62 (2H, m); m/z : 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 7: *N*-(1-(xyclohexancacbonyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. m/z : 537 $[M+H]^+$.

Hợp chất 8: *N*-(1-(benzoyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,66 (1H, m), 8,15 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,48-7,40 (5H, m), 7,37-7,31 (2H, m), 7,07-7,01 (2H, m), 4,62 (1H, m), 4,24-4,14 (1H, m), 3,78 (3H, m), 3,54 (2H, s), 3,43 (2H, m), 3,26-3,00 (3H, m), 2,54 (2H, m), 2,42 (m, 2H), 2,10-1,84 (2H, m), 1,69 (2H, m); m/z : 530 $[M+H]^+$.

Hợp chất 9: *N*-(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,68 (1H, m), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,71-7,64 (3H, m), 7,38-7,30 (4H, m), 7,02 (2H, m), 6,80 (1H, m), 5,36 (2H, s), 3,76 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,43 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,41 (2H, m); m/z : 524 $[M+H]^+$.

Hợp chất 10: *N*-(4-benzylphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,88 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,69 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,33-7,17 (9H, m), 7,02 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,55-3,40 (4H, m), 2,62-2,36 (4H, m); m/z : 510 $[M+H]^+$.

Hợp chất 11: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-phenylphenyl)picolinamit. ^1H nmr ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 10,79 (1H, s), 8,73 (1H, m), 8,20 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 8,00 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,67 (4H, m), 7,44 (2H, t, J 8,0 Hz), 7,35-7,29 (3H, m), 7,13 (2H, t, J 9,0 Hz), 3,66 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,33 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 495 $[M+H]^+$.

Hợp chất 12: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(3-phenylphenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,95 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,28 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,96 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,70 (1H, m), 7,57 (2H, d, J 7,0 Hz), 7,42-7,19 (7H, m), 6,95 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,36 (2H, m); m/z : 495 $[M+H]^+$.

Hợp chất 13: *N*-(1-(xyclohexylmetyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,56 (1H, s), 8,18 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,98 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,29-7,24 (2H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 4,07 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,38 (2H, m), 3,20-3,10 (2H, m),

2,97 (1H, d, J 5,0 Hz), 2,60-2,35 (8H, m), 2,16-2,06 (2H, m), 1,95-1,60 (6H, m), 1,31-1,08 (4H, m), 1,01-0,86 (2H, m); m/z : 522 $[M+H]^+$.

Hợp chất 14: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(1-(phenyl)-piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 8,73 (1H, d, J 9,0 Hz), 8,62 (1H, m), 8,06 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,35-7,28 (2H, m), 7,21-7,08 (4H, m), 6,96-6,91 (2H, m), 6,73 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,72-3,58 (4H, m), 3,47 (2H, s), 2,82-2,70 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,31 (2H, m), 1,88-1,74 (4H, m); m/z : 503 $[M+H]^+$.

Hợp chất 15: 4-(((8-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinoyl)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)metyl)benzonitril. ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 8,56 (1H, s), 7,91 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,78 (2H, m), 7,57 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,49 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,13 (2H, m), 3,62 (4H, m), 3,47 (4H, m), 3,40-3,20 (8H, m), 2,44-2,37 (6H, m), 1,58 (4H, m); m/z : 582 $[M+H]^+$.

Hợp chất 16: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-phenoxyphenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,84 (1H, s), 8,58 (1H, m), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,67 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,30-7,18 (4H, m), 7,06-6,90 (7H, m), 3,76 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 512 $[M+H]^+$.

Hợp chất 17: (4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-(benzyloxy)phenyl)-pyridin-3-yl)metanon. Bỏ sung 1-butanol-nước (1,25mL, 4:1) vào hỗn hợp chứa (4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-bromopyridin-3-yl)metanon (0,048g, 0,13mmol, 1,0 đương lượng), axit 4-benzyloxyphenylboronic (0,040g, 0,18mmol, 1,4 đương lượng), kali phosphat (0,053g, 0,25mmol, 1,9 đương lượng), S-Phos (0,006g, 0,01mmol, 0,1 đương lượng), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,012g, 0,01mmol, 0,01 đương lượng). Sau 5 phút làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng khí argon, bình phản ứng được bịt kín và gia nhiệt ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite®, rửa giải bằng 5% MeOH- CH_2Cl_2 và tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất 17. ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 8,61 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,95 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,83 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,48-7,30 (7H, m), 7,16-7,10 (4H, m), 5,16 (2H, s), 3,61 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,38 (4H, m); m/z : 483 $[M+H]^+$.

Hợp chất 18: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(1-(1-phenyletyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,50 (1H, s), 8,13 (1H, d, J

8,0 Hz), 7,88 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,32-7,18 (7H, m), 6,94 (2H, m), 3,98-3,86 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,32 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,98-2,85 (1H, m), 2,47 (2H, m), 2,38-2,14 (4H, m), 1,98 (2H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,48 (4H, m); m/z : 531 $[M+H]^+$.

Hợp chất 19: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(2-phenyl-phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,15 (1H, s), 8,56 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,35 (1H, m), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,46-7,34 (6H, m), 7,29-7,13 (4H, m), 6,95 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,53-3,22 (4H, m), 2,47 (2H, m), 2,32 (2H, m); m/z : 496 $[M+H]^+$.

Hợp chất 20: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(4-nitrophenyl)phenyl) picolinamit. ^1H nmr ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 10,93 (1H, s), 8,74 (1H, m), 8,28 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,20 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,11-8,05 (3H, m), 7,97 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,82 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,35 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 541 $[M+H]^+$.

Hợp chất 21: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(3-phenoxyphenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,85 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,47-7,40 (2H, m), 7,32-7,18 (5H, m), 7,00-6,91 (5H, m), 6,77-6,71 (1H, m), 3,76 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,36 (2H, m); m/z : 512 $[M+H]^+$.

Hợp chất 22: (6-(3-(benzyloxy)phenyl)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,72 (1H, br s), 7,84-7,74 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,58 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,48-7,25 (8H, m), 7,08-6,98 (3H, m), 5,16 (2H, s), 3,80 (2H, m), 3,53 (4H, m), 2,50 (4H, m); m/z : 483 $[M+H]^+$.

Hợp chất 23: *N*-(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,71 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,20 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,12 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,60-7,54 (3H, m), 7,26-7,18 (4H, m), 6,95 (2H, m), 5,29 (2H, s), 3,76 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,60-2,27 (4H, m); m/z : 425 $[M+H]^+$.

Hợp chất 24: *N*-(4-(4-xyanophenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,04 (1H, s), 8,67 (1H, m), 8,36 (1H, d, J

8,0 Hz), 7,97-7,88 (3H, m), 7,75-7,61 (6H, m), 7,29 (2H, m), 7,03 (2H, m), 3,84 (2H, m), 3,60-3,34 (4H, m), 2,49 (4H, m); m/z : 521 $[M+H]^+$.

Hợp chất 25: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(4-triflometylphenyl)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,02 (1H, s), 8,68 (1H, m), 8,37 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,71-7,61 (6H, m), 7,28 (2H, m), 7,04 (2H, m), 3,84 (2H, m), 3,60-3,38 (4H, m), 2,56 (2H, m), 2,43 (2H, m); m/z : 564 $[M+H]^+$.

Hợp chất 26: *N*-(4-benzoylphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,15 (1H, s), 8,67 (1H, m), 8,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,90 (4H, m), 7,79 (2H, d, J 7,5 Hz), 7,59 (1H, m), 7,49 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,02 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,47 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,43 (2H, m); m/z : 524 $[M+H]^+$.

Hợp chất 27: *N*-(4-benzyloxyphenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,75 (1H, s), 8,58 (1H, s), 2,27 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,39-7,18 (7H, m), 6,96-6,90 (4H, m), 5,01 (2H, s), 3,76 (2H, m), 3,52-3,28 (4H, m), 2,60-2,24 (4H, m); m/z : 526 $[M+H]^+$.

Hợp chất 28: *N*-(4-bromophenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,93 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,33 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,50 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,28 (2H, m), 7,02 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,42 (2H, m), 2,49 (4H, m); m/z : 497, 499 $[M+H]^+$.

Hợp chất 29: *N*-(4-(4-metoxyphenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,96 (1H, s), 8,66 (1H, m), 8,36 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,83 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,60-7,51 (4H, m), 7,29 (2H, m), 7,03 (2H, m), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz), 3,85 (5H, m), 3,60-3,36 (4H, m), 2,50 (4H, m); m/z : 526 $[M+H]^+$.

Hợp chất 30: (6-(4-benzylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,26 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J 9,0, 1,0),

7,32-7,15 (10H, m), 7,06-6,97 (3H, m), 6,77 (1H, d, J 8,5 Hz), 3,96 (2H, s), 3,66 (4H, m), 3,52 (2H, s), 2,47 (4H, m); m/z : 482 $[M+H]^+$.

Hợp chất 31: 4-((2-(5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)metyl)benzonitril. m/z : 554 $[M+H]^+$.

Hợp chất 32: *N*-(4-(3-xyanophenyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,04 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,94-7,80 (3H, m), 7,63-7,52 (3H, m), 7,28 (2H, m), 7,02 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,44 (2H, m), 2,48 (4H, m); m/z : 521 $[M+H]^+$.

Hợp chất 33: (6-(3-phenylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,23 (1H, s), 7,56-7,47 (4H, m), 7,39-7,18 (9H, m), 6,93 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,80 (1H, d, 8,5 Hz), 3,59 (4H, m), 3,43 (2H, s), 2,39 (4H, m); m/z : 468 $[M+H]^+$.

Hợp chất 34: (4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenoxyphenyl-amino)pyridin-3-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,26 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J 9,0, 2,0 Hz), 7,35-7,25 (6H, m), 7,12-6,97 (8H, m), 6,73 (1H, d, J 9,0 Hz), 3,66 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,46 (4H, m); m/z : 483 $[M+H]^+$.

Hợp chất 35: (6-(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,64 (1H, br s), 7,96 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,75-7,68 (2H, m), 7,56 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,26-7,19 (2H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 4,65 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,73 (2H, m), 3,47 (4H, m), 2,42 (4H, m); m/z : 535 $[M+H]^+$.

Hợp chất 36: (6-(4-(xyanobenzyl)piperidin-4-ylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,06 (1H, s), 7,68 (2H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,44 (1H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 7,06-6,98 (2H, m), 6,49 (2H, d, J 9,0 Hz), 3,68-3,56 (6H, m), 3,34 (2H, s), 2,84 (2H, m), 2,46 (4H, m), 2,20 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m); m/z : 514 $[M+H]^+$.

Hợp chất 37: (6-(4-phenylphenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,31 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,65-7,55 (5H, m),

7,46-7,40 (4H, m), 7,36-7,25 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,01 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,87 (1H, d, J 9,0 Hz), 3,68 (4H, m), 3,52 (2H, s), 2,48 (4H, m); m/z : 467 $[M+H]^+$.

Hợp chất 38: N^5 -(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)- N^2 -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,98 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,22 (2H, m), 7,92 (1H, m), 7,59-7,54 (4H, m), 7,46 (2H, m), 7,39 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,21-7,16 (2H, m), 6,86 (1H, d, J 1,5 Hz), 5,21 (2H, s), 3,96 (1H, m), 3,57 (2H, s), 2,89-2,80 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,67 (2H, m); m/z : 546 $[M+H]^+$.

Hợp chất 39: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N -(4-(1H-pyrol-3-yl)phenyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,85 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,31 (1H, m), 8,27 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J 8,0, 2,0 Hz), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,48 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,24-7,18 (2H, m), 7,02 (1H, m), 6,95 (2H, t, J 8,5 Hz), 6,77 (1H, m), 6,47 (1H, m), 3,76 (2H, m), 3,46-3,32 (4H, m), 2,48 (2H, m), 2,36 (2H, m); m/z : 485 $[M+H]^+$.

Hợp chất 40: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N -(4-morpholino-phenyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,74 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,22 (2H, m), 6,94 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz), 3,83-3,53 (6H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 3,08 (4H, m), 2,48 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 505 $[M+H]^+$.

Hợp chất 41: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)- N -(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,74 (1H, s), 8,57 (1H, m), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,60 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,24-7,18 (2H, m), 6,97-6,87 (4H, m), 3,75 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 3,19 (4H, m), 2,60 (4H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (5H, m); m/z : 518 $[M+H]^+$.

Hợp chất 42: (6-(3-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,64 (1H, br s), 8,40 (1H, s), 8,07 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,77 (2H, m), 7,59-7,47 (3H, m), 7,41 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 6,95 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,88 (1H, m), 4,66 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,74 (2H, m), 3,45 (4H, m), 2,42 (4H, m); m/z : 535 $[M+H]^+$.

Hợp chất 43: N^5 -(1-(4-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)- N^2 -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 10,83 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,70 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,43 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 8,25 (1H, s), 8,13 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,79 (4H, m), 7,67 (1H, s), 7,49 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, J 8,0 Hz), 5,45 (2H, s), 3,80 (1H, m), 3,55 (2H, s), 2,76 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,71 (4H, m); m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 44: (6-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,15 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,61 (1H), 7,46 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,24-7,12 (4H, m), 6,99-6,90 (4H, m), 6,70 (1H, s), 6,45 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,17 (2H, s), 3,57 (4H, m), 3,44 (2H, m), 2,39 (4H, m); m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 45: N -(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 7,92 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,89 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,62 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,54 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,44-7,38 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 7,02-6,94 (3H, m), 5,49 (1H, s), 5,19 (2H, s), 3,98-3,84 (1H, m), 3,52 (2H, s), 2,76 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,57 (2H, m); m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 46: (6-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-carboxamido)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. Bổ sung toluen (1,0ml) khan vào hỗn hợp chứa (4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-bromopyridin-3-yl)metanon (0,040g, 0,11mmol, 1,0 đương lượng), 1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-carboxamit (0,028g, 0,12mmol, 1,1 đương lượng), và N,N' -dimetyletylendiamin (0,012ml, 0,11mmol, 1,0 đương lượng). Làm sạch hỗn hợp này bằng argon trong 5 phút và bổ sung đồng(I)iodua (0,011g, 0,058mmol, 0,5 đương lượng) và kali cacbonat (0,044g, 0,23mmol, 2,1 đương lượng) vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 4,5 giờ và sau đó được cho hấp phụ lên silicagel. Tinh chế bằng cách sắc ký cột (silic oxit, $0 \rightarrow 5\%$ MeOH- CH_2Cl_2) thu được chất rắn màu xanh lục (0,070g). Tinh chế tiếp bằng cách sử dụng TLC điều chế (silic oxit, 4% MeOH- CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất 46 ở dạng chất rắn màu trắng (0,040g, 67%). ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 10,64 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,10 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,81-7,74 (3H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 7,31 (2H, t, J 8,0 Hz), 7,12 (2H, t, J 9,0 Hz), 3,64-3,36 (9H, m), 2,79 (2H, m), 2,35 (m, 4H), 1,99-1,87 (2H, m), 1,79-1,54 (4H,

m); m/z : 542 $[M+H]^+$. Thông tin thêm về cách kết hợp này được cung cấp trong bài báo của Wrona, Iwona E.; Gozman, Alexander; Taldone, Tony; Chiosis, Gabriela; Panek, James S. *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(9), 2820-2835.

^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 10,64 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,10 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,81-7,74 (3H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 7,31 (2H, t, J 8,0 Hz), 7,12 (2H, t, J 9,0 Hz), 3,64-3,36 (9H, m), 2,79 (2H, m), 2,35 (m, 4H), 1,99-1,87 (2H, m), 1,79-1,54 (4H, m); m/z : 542 $[M+H]^+$.

Hợp chất 47: *N*-(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,03 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,78 (4H, m), 7,57 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,26-7,19 (2H, m), 6,95 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,68 (1H, m), 4,64 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,76 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,36 (2H, m); m/z : 578 $[M+H]^+$.

Hợp chất 48: (6-(4-(4-xyanobenzylcarbamoyl)phenylamino)pyridin-3-yl)(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)metanon. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,25 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,53-7,33 (8H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,99 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,60 (2H, d, J 6,0 Hz), 3,60 (4H, m), 3,48 (2H, s), 2,43 (4H, m); m/z : 550 $[M+H]^+$.

Hợp chất 49: *N*-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,52 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,23-7,07 (3H, m), 7,06-6,91 (4H, m), 4,20-3,88 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,33 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,321 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,62 (2H, m); m/z : 553 $[M+H]^+$.

Hợp chất 50: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(1-(4-flo-3-metylbenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,79 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,23-7,18 (2H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 6,97-6,84 (3H, m), 3,99-3,88 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,40 (2H, s), 3,33 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,13 (1H, m), 1,94 (2H, m), 1,60 (3H, m); m/z : 549 $[M+H]^+$.

Hợp chất 51: *N*-(1-(4-clobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CD_3OD) δ 8,67 (1H, m, chất đồng phân chính), 8,63 (1H, m, chất đồng phân phụ), 8,16 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 7,09-7,00 (5H, m), 6,81 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,10 (m), 3,80 (m), 3,57 (s), 3,45 (m), 3,30 (m), 2,96 (s), 2,58-2,44 (m), 1,94-1,60 (m), 1,39-1,28 (m); m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 52: *N*-(1-(4-clobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,57 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,90 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0), 7,28-7,22 (6H, m), 6,99 (2H, m), 4,04-3,92 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,38 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,62 (2H, m); m/z : 551, 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 53: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(4-metylphenoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,88 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,33 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,71 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,30-7,24 (2H, m), 7,13 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,03-6,96 (4H, m), 6,91 (2H, d, J 8,5 Hz), 3,82 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,42 (2H, m), 2,54 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,33 (3H, s); m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 54: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(4-metoxypheoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,87 (1H, m), 8,64 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,69 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,30-7,24 (2H, m), 7,03-6,95 (6H, m), 6,87 (2H, m), 3,80 (5H, m), 3,51 (2H, s), 3,42 (2H, m), 2,54 (2H, m), 2,41 (2H, m); m/z : 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 55: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(3-flophenoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,86 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,70 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,24-7,15 (3H, m), 7,00 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,94 (2H, t, J 9,0 Hz), 6,74-6,60 (3H, m), 3,75 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (2H, m); m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 56: *N*-(4-(3-xyanophenoxy)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,90 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,27 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,74 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,38-7,25 (2H, m), 7,24-7,14

(4H, m), 7,00 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,94 (2H, t, J 8,5 Hz), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 537 $[M+H]^+$.

Hợp chất 57: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(3-metoxoxy)phenoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,84 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,67 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,24-7,11 (3H, m), 7,01-6,91 (4H, m), 6,60-6,48 (3H, m), 3,76 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (2H, m); m/z : 542 $[M+H]^+$.

Hợp chất 58: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(3-metylphenoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,90 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,33 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,73 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,31-7,25 (2H, m), 7,21 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,06-6,96 (4H, m), 6,90 (2H, d, J 7,5 Hz), 6,82 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,42 (2H, s), 2,54 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,32 (3H, s); m/z : 526 $[M+H]^+$.

Hợp chất 59: *N*-(4-(4-xyanophenoxy)phenyl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,91 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,27 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,87 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz), 7,76 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,53 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,24-7,18 (2H, m), 7,04 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,98-6,91 (4H, m), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 537 $[M+H]^+$.

Hợp chất 60: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(4-flophenoxy)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,84 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,27 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,88-7,84 (1H, m), 7,66 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,24-7,18 (3H, m), 6,99-6,88 (7H, m), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (2H, m); m/z : 530 $[M+H]^+$.

Hợp chất 61: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,97 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,51 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,90-7,80 (4H, m), 7,56 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,33-7,27 (1H, m), 7,25-7,18 (2H, m), 6,95 (2H, t, J 8,5 Hz), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,37 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 497 $[M+H]^+$.

Hợp chất 62: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(4-(thiophen-3-yl)phenyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,91 (1H, s), 8,59 (1H, m), 8,28 (1H, d, J 8,0

Hz), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,56 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,38-7,31 (2H, m), 7,24-7,16 (3H, m), 6,94 (2H, t, J 8,5 Hz), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (2H, m); m/z : 502 $[M+H]^+$.

Hợp chất 63: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-(6-(4-xyano-phenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,89 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,40 (1H, d, J 2,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz), 8,26 (1H, dd, J 8,5, 1,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,61 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,25-7,13 (4H, m), 7,00 (1H, d, J 9,0 Hz), 6,94 (2H, t, J 8,5 Hz), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,35 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 538 $[M+H]^+$.

Hợp chất 64: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-(6-(3-xyano-phenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,87 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,36 (2H, m), 8,26 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,87 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,46-7,31 (3H, m), 7,23-7,18 (3H, m), 7,02-6,90 (3H, m), 3,76 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,35 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,35 (2H, m); m/z : 538 $[M+H]^+$.

Hợp chất 65: 5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-*N*-(6-(4-flo-phenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,83 (1H, s), 8,58 (1H, m), 8,37-8,21 (4H, m), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 7,05-6,86 (6H, m), 3,75 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,34 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,34 (2H, m); m/z : 531 $[M+H]^+$.

Hợp chất 66: 5-(4-(4-xyano-2-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-*N*-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,54 (1H, m), 8,18 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,87-7,80 (2H, m), 7,55 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,21-7,15 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,87 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,66-4,58 (1H, m), 3,97-3,78 (6H, m), 3,60 (1H, m), 3,50 (2H, s), 3,41 (2H, m), 3,31 (1H, m), 2,76 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,20-1,57 (4H, m), 1,63-1,52 (2H, m); m/z : 580 $[M+H]^+$.

Hợp chất 67: 5-(4-(4-flo-4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-*N*-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 9,83 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,36-8,24 (3H, m), 8,11-8,05 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,11-6,97 (6H, m), 6,89 (1H, d, J 9,0 Hz), 4,62 (1H, m), 3,70-3,41 (3H, m), 2,36-1,91 (4H, m); m/z : 562 $[M+H]^+$.

Hợp chất 68: *N*-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flo-4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,57 (1H, s), 8,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 8,09-8,04 (2H, m), 7,88-7,82 (2H, m), 7,54 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,08 (2H, t, J 8,5 Hz), 4,60 (1H, m), 3,99-3,90 (1H, m), 3,60-3,30 (4H, m), 2,75 (2H, m), 2,28-2,07 (6H, m), 1,95 (3H, m), 1,65-1,53 (2H, m); m/z : 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 69: 5-(4-(4-metoxibenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-*N*-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,85 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,37-8,25 (3H, m), 7,92-7,85 (3H, m), 7,06-6,99 (4H, m), 6,90 (3H, m), 4,62 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,49 (1H, s), 3,28-2,98 (2H, m), 1,97 (1H, m), 1,77 (3H, m); m/z : 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 70: 5-(4-(4-metoxyphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-*N*-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,84 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,35-8,25 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz), 7,06-7,01 (4H, m), 6,90 (1H, d, J 9,0 Hz), 6,83-6,75 (4H, m), 4,43 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,70 (3H, m), 3,31 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,79 (2H, m); m/z : 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 71: *trans-N*-(4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,53 (1H, s), 8,18 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,86-7,80 (2H, m), 7,51 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,00 (2H, t, J 8,5 Hz), 4,27 (1H, m), 4,07-3,40 (7H, m), 2,65 (4H, m), 2,13 (4H, m), 1,68-1,57 (2H, m), 1,49-1,38 (2H, m); m/z : 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 94: (4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)(6-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metanon. Bổ sung 4-flobenzylpiperazin (0,116g, 0,60mmol, 0,5 đương lượng) vào huyền phù chứa axit pyridin-2,6-dicarboxylic (0,200g, 1,20mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6,0mL). Bổ sung triethylamin (0,33mL, 2,40mmol, 2,0 đương lượng) vào đó sau đó là HATU (0,319g, 0,84mmol, 0,7 đương lượng) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol (3,0mL) và (trimetylsilyl)diazometan (2,0mL dung dịch 2M trong hexan, 4,00mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa NaHCO_3 (50mL) và EtOAc (50mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng

nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 2→5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) thu được metyl 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat (0,214g, 50%) ở dạng chất rắn màu trắng; m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (0,050g, 1,20mmol, 2,0 đương lượng) trong nước (3,0mL) vào dung dịch chứa metyl 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat (0,214g, 0,60mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (4,0mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút trước khi trung hòa bằng HCl (xấp xỉ 0,6ml dung dịch 2M). Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để tạo ra axit 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinic, axit này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z : 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Bổ sung 1-phenylpiperazin (0,036mL, 0,240mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinic thô (xấp xỉ 0,200mmol, 1,0 đương lượng) và triethylamin (0,083mL, 0,600mmol, 3,0 đương lượng) trong dimetylformamit (2,0mL). Bổ sung HATU vào hỗn hợp phản ứng được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ trước khi phân bố giữa EtOAc (50mL) và NaHCO_3 -nước (1:1, 50mL). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL) trước khi làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 3→7% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) thu được hợp chất 94 ở dạng dầu không màu; ^1H nmr (CDCl_3) δ 7,92 (1H, t, J 7,5 Hz, pyH-4), 7,73 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3 hoặc pyH-5), 7,70 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3 hoặc pyH-5), 7,33-7,22 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ và 2H của C_6H_5), 7,01-6,90 (5H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ và 3H của C_6H_5), 3,97 (2H, dd, J 5,5, 5,0 Hz, 2H của piz), 3,81 (2H, dd, J 5,0, 4,5 Hz, 2H của piz), 3,74 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 3,55 (2H, dd, J 5,0, 4,5 Hz, 2H của piz), 3,46 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,29 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 3,17 (2H, dd, J 5,5, 4,5 Hz, 2H của piz), 2,52 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,39 (2H, dd, 5,0, 4,5 Hz, 2H của piz); m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 140: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,5-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,58 (1H, br s, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, d, J 9,0 Hz, NH), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,87 (2H, d, J 6,5 Hz, H-2 và H-6 của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,70 (1H, t, J 9,0 Hz, H-4 của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,82 (2H, m, 2H của piz), 3,56 (2H, s, 1 x CH_2Ar), 3,51 (2H, s, 1 x CH_2Ar), 3,41 (2H, m, 2H của piz), 2,81 (2H, m, 2H của pip), 2,55

(2H, m, 2H của piz), 2,40 (2H, m, 2H của piz), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pip), 2,01 (2H, m, 2H của pip), 1,64 (2H, m, 2H của pip); m/z : 560 $[M+H]^+$.

Hợp chất 141: 5-(4-(4-carbamoylbenzyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (D_6 -DMSO) δ 8,65 (2H, m, NH, 1 x pyH), 8,04 (1H, m, 2 x pyH), 7,81 (1H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$), 7,78 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$), 7,49 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,01 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$), 4,75 (1H, m, oxypipH-4), 4,09 (1H, m, 1H của oxypipH-2, H-6), 3,80 (1H, m, pipH-4), 3,54 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,48 (2H, m, 2H của oxypipH-2, H-6), 3,25 (1H, m, 1H của oxypipH-2, H-6), 2,75 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,06 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của oxypipH-3, H-5), 1,91 (1H, m, 1H của oxypipH-3, H-5), 1,71 (6H, m, 4H của pipH-3, H-5, 2H của oxypipH-3, H-5); m/z : 568 $[M+H]^+$.

Hợp chất 142: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-((4-flophenyl)-(hydroxy)metyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,56 (1H, br s, pyH-6), 8,21 (1H, d, J 7,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,85 (1H, m, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,26 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,04 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,75 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 4,43 (1H, d, J 7,0 Hz, $\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,66 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,01 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,71 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,00 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,86 (1H, m, BnpipH-4), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,44-1,30 (4H, m, 4H của BnpipH-3, H-5); m/z : 556 $[M+H]^+$.

Hợp chất 143: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxypenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,82 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,47 (1H, m, 1H của oxypip), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của oxypip), 3,77 (3H, s, OCH_3), 3,63 (1H, m, 1H của oxypip), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,35 (1H, m, 1H của oxypip), 2,81 (2H, m, 2H của pip), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz,

2H của pip), 2,01 (4H, m, 2H của pip, 2H của oxypip), 1,82 (2H, m, 2H của oxypip), 1,63 (2H, m, 2H của pip); m/z : 555 $[M+H]^+$.

Hợp chất 144: N2-(2-(4-xyanobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-N5-(4-flobenzyl)pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,86 (1H, s, IsoqH-8), 8,99 (1H, d, J 1,0 Hz, pyH-6), 8,28 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,22 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, pyH-4), 7,51 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,51 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,42 (1H, dd, J 8,5, 1,5 Hz, IsoqH-6), 7,33 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,12 (1H, d, J 8,5 Hz, IsoqH-5), 7,04 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,71 (1H, t, J 5,5 Hz, NH), 4,63 (2H, d, J 6,0 Hz, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,72 (2H, s, IsoqH-1 của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,62 (2H, s, IsoqH-1 hoặc $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,89 (2H, t, J 5,5 Hz, IsoqH-3 hoặc IsoqH-4), 2,75 (2H, t, J 6,0 Hz, IsoqH-3 hoặc H-4); m/z : 520 $[M+H]^+$.

Hợp chất 145: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metylbenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,56 (1H, s, pyH-6), 8,21 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,09 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7,02 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4,69 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,60 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,00 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,74 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,53 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2,04 (3H, s, CH_3), 2,24 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,79-1,63 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, BnpipH-4', 1H của BnpipH-3, H-5), 1,31-1,13 (3H, m, 3H của BnpipH-3, H-5); m/z : 537 $[M+H]^+$.

Hợp chất 146: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-flo-4-metoxibenzyloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,56 (1H, m, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,85 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,20 (1H, t, 8,0 Hz, 1 x ArH), 6,73 (1H, dd, J 8,0, 7,0 Hz, 1 x ArH), 6,68 (1H, br s, 1 x ArH), 4,69 (1H, m, 1H của Bnpip), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,62 (1H, m, 1H của Bnpip), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,01 (1H, m, 1H của Bnpip), 2,81 (2H, m, 2H của pip), 2,75 (1H, m, 1H của Bnpip), 2,55 (2H, t, J 6,0 Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{FOCH}_3$), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pip), 2,01 (2H, m, 2H của pip),

1,82 (2H, m, 2H của Bnpip), 1,64 (2H, m, 2H của pip), 1,33-1,18 (3H, m, 3H của Bnpip); m/z : 570 $[M+H]^+$.

Hợp chất 147: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,56 (1H, br s, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,84 (1H, br d, J 8,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,85 (4H, m, 4H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,86 (3H, s, OCH_3), 3,62 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,02 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,75 (1H, m, 1H của BnpipH-2, H-6), 2,51 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,77 (2H, m, 2H của BnpipH-3, H-4, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,30-1,16 (3H, m, 3H của BnpipH-3, H-4, H-5); m/z : 552 $[M+H]^+$.

Hợp chất 148: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-carbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, s, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,98 (2H, dd, J 9,5, 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,86 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,52 (1H, m, oxypipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của oxypipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của oxypipH-2, H-6), 3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,32 (1H, m, 1H của oxypipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của oxypipH-3, H-5), 1,83 (3H, m, 3H của oxypipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 542 $[M+H]^+$.

Hợp chất 149: N2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-N5-(2-(4-flophenoxy)etyl)pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,94 (1H, s, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,19 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,95 (1H, d, J 8,5 Hz, NHpip), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,98 (2H, dd, J 9,5, 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,85 (2H, dd, J 9,5, 4,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,67 (1H, br s, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,13 (2H, t, J 5,0 Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, q, J 5,5 Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,5, 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6),

2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,69 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 502 $[M+H]^+$.

Hợp chất 150: N-(cis-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,58 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, pyH-3), 7,99 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,26 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,00 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,59 (1H, br s, cHexH-1), 4,10 (1H, m, cHexH-4), 3,80 (2H, m, 2H của piz), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,39 (2H, m, 2H của piz), 2,53 (2H, m, 2H của piz), 2,38 (2H, m, 2H của piz), 2,06 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6), 1,90-1,72 (4H, m, 2H của cHexH₂, H-6, 2H của cHexH-3, H-5), 1,24 (2H, m, 2H của cHexH-3, H-5); m/z : 542 $[M+H]^+$.

Hợp chất 151: N-(trans-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,02-7,96 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,16 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,66 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6), 4,60 (1H, br s, cHexH-1), 4,10 (1H, m, cHexH-4), 3,76 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, pipH-4), 3,24 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6), 3,11 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6), 2,07 (3H, m, 3H của cHexH-2, H-6), 1,90-1,79 (8H, m, 1H của cHexH-2, H-6, 3H của cHexH-3, H-5, 4H của pipH-3, H-5), 1,25 (1H, m, 1H của cHexH-3, H-5); m/z : 555 $[M+H]^+$.

Hợp chất 152: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,48 (1H, br s, pyH-6), 8,17 (1H, d, J 8,0 Hz, NH hoặc pyH-3), 7,87 (1H, d, J 7,5 Hz, NH hoặc pyH-3), 7,80 (1H, m, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,03 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,93 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,52 (1H, br s, 1H của Bnpip), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,95 (1H, m, 1H của Bnpip), 2,81 (2H, m, 2H của pip), 2,68 (1H, dd, J 13,0, 10,5 Hz, 1H của Bnpip), 2,50 (1H, m, 1H của Bnpip), 2,26 (2H, td, J 11,5, 2,0 Hz, 2H của pip), 2,04 (2H, m, 2H của pip), 1,90-1,58 (5H, m, 2H của pip, 3H của Bnpip), 1,27 (2H, m, 2H của Bnpip); m/z : 541 $[M+H]^+$. ** Thiếu 2H của Bnpip, có thể là do độ rộng của đỉnh ở vùng 3-5 **

Hợp chất 153: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(2-(4-flobenzyl)-piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,19 (1H, br s, pyH-6), 8,10 (1H, d, J 7,5 Hz, 1H của NH, pyH-3 hoặc pyH-4), 7,86 (1H, d, J 8,0 Hz, 1H của NH, pyH-3 hoặc pyH-4), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,05 (2H, m rộng, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,96 (2H, t, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,08 (2H, m, 2H của Bnpip), 2,80 (3H, m, 2H của pip, 1H của Bnpip), 2,25 (2H, m, 2H của pip), 2,02 (2H, m, 2H của pip), 1,76-1,60 (8H, m, 2H của pip, 6H của Bnpip); m/z : 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **2H của Bnpip không được thể hiện, có thể là do quá rộng để quan sát được**

Hợp chất 154: 5-(4-(4-clobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz, pyH-3), 7,94-7,87 (4H, m, NH, pyH-4, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,77 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,17 (2H, m 2H của BzpipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, t, J 10,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,82 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,71-1,61 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); m/z : 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 155: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,39 (1H, t, J 7,5 Hz, 1H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,26 (1H, m, 1H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,14 (2H, m, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,65 (1H, m, PhoxypipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhoxypipH-2, H-6), 3,63 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,39 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,70 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhoxypipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 156: 5-(4-(3-clo-4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m pyH-6), 8,25

(1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, m, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,59 (1H, d, J 9,0 Hz, H-5 hoặc H-6 của C₆H₃ClCN), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,03 (1H, d, J 2,0 Hz, H-2 của C₆H₃ClCN), 6,87 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, H-5 hoặc H-6 của C₆H₃ClCN), 4,69 (1H, m, PhoxypipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của PhoxypipH-2, H-6), 3,62 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,42 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,69 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhoxypipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 583, 585 [M+H]⁺.

Hợp chất 157: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)-phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94-7,87 (2H, m, NH, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,55 (2H, m, 2H của C₆H₄CF₃), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CF₃), 4,70 (1H, m, 1H của Phoxypip), 4,01 (1H, m, 1H của Phoxypip hoặc pipH-4), 3,95-3,87 (1H, m, 1H của Phoxypip hoặc pipH-4), 3,64 (1H, m, 1H của Phoxypip), 3,58 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,50 (1H, m, 1H của Phoxypip), 3,35 (1H, m, 1H của Phoxypip), 2,83 (2H, m, 2H của pip), 2,24 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pip), 2,14-1,84 (6H, m, 2H của pip, 4H của Phoxypip), 1,65 (2H, m, 2H của pip); *m/z*: 592 [M+H]⁺.

Hợp chất 158: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflo-phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, m, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,07 (1H, q, J 9,5 Hz, H-5 của C₆H₃F₂), 6,74 (1H, m, H-1 của C₆H₃F₂), 6,61 (1H, m, H-6 của C₆H₃F₂), 4,51 (1H, m, PhoxypipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhoxyH-2, H-6), 3,63 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,37 (1H, m, 1H của PhoxypipH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,84 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, 4H của PhoxypipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 560 [M+H]⁺.

Hợp chất 159: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-3-(5,20-dioxo-24-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-7,10,13,16-tetraoxa-

4,19-diazatetracos-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. Bổ sung hydro clorua (0,054mL dung dịch 4,0M trong dioxan, 0,216mmol, 5,0 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 164 (xem dưới đây) (0,030g, 0,043mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (1,0mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút trước khi loại bỏ dung môi trong dòng khí nitơ. Cặn thu được được làm khô trong chân không để tạo ra 3-(3-aminoprop-1-ynyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit trihydroclorua, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z 594 $[M+H]^+$. Bổ sung triethylamin (0,018mL, 0,129mmol, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa 3-(3-aminoprop-1-ynyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit trihydroclorua (0,043mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (1,0 mL) để tạo thành dung dịch màu nâu. Bổ sung axit 15-[(D)-(+)-Biotinylamino]-4,7,10,13-tetraoxapentadecanoic (0,023g, 0,047mmol, 1,1 đương lượng) và HATU (0,018g, 0,047mmol, 1,1 đương lượng) vào đó, sau đó là dimethylaminopyridin (0,005g, 0,043mmol, 1,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi rót vào trong nước (20mL). Các chất hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 25mL). Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (35mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất liệu thô thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất 159; m/z 1068 $[M+H]^+$.

Hợp chất 160: 5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. Bổ sung triethylamin (0,40mL, 2,89mmol, 2,5 đương lượng) sau đó là HATU (0,528g, 1,39mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch axit 5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-carboxylic (0,209g, 1,18mmol, 1,0 đương lượng) và 1-(4-metoxybenzyl)piperidin dihydroclorua (0,373g, 1,27mmol, 1,1 đương lượng) trong dimethylformamit (10mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày trước khi phân bố giữa EtOAc (100mL) và nước (80mL). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (80mL), nước (80mL) và nước muối (80mL), trước khi làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra metyl 6-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-ylcarbamoil)nicotinat ở dạng chất rắn màu trắng (0,378g, 84%) chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H nmr ($CDCl_3$) 9,13 (1H, m, pyH-6), 8,43 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,98 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,26 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 6,87 (2H, d, J 8,5

Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,98 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,80 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,53 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 2,90 (2H, m, 2H của pip), 2,24 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pip), 2,02 (2H, m, 2H của pip), 1,69 (2H, m, 2H của pip); *m/z* 384 [M+H]⁺. Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (0,166g, 3,948mmol, 4,0 đương lượng) trong nước (3mL) vào dung dịch chứa metyl 6-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)nicotinat (0,378g, 0,987mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6mL) và metanol (3mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi trung hòa bằng HCl (xấp xỉ 2,0mL dung dịch 2M). Phản ứng này được cô đến khô để thu được axit 6-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)nicotinic ở dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế. Bổ sung HATU (0,041g, 0,244mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp của axit 6-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)nicotinic (0,036g, 0,098mmol, 1,0 đương lượng), 4-flobenzoylpiperidin hydroclorua (0,029g, 0,117mmol, 1,2 đương lượng), và triethylamin (0,034mL, 0,244mmol, 2,5 đương lượng) trong dimetylformamit (1,0 đương lượng). Phản ứng này được lắc ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung nước (5mL). Gôm tạo thành được hòa tan trong EtOAc-CH₂Cl₂ (4:1, 50mL). Dung dịch này được rửa bằng NaHCO₃-nước (1:1, 50mL), nước muối (50ml), nước (50ml) và nước muối (50ml). Các chất hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 3→7% MeOH-CH₂Cl₂) thu được Hợp chất 160 ở dạng dầu không màu (0,037g, 68%); ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,98 (2H, dd, J 8,5, 5,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,91 (1H, m, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,24 (2H, d, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,16 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,86 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,66 (1H, m, BzpipH-4), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,77 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,48 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,21-3,11 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,86 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,00 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,82 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 559 [M+H]⁺.

Hợp chất 161: 5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,59 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, m, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4),

7,24 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,98 (2H, dd, J 9,0, 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,86 (4H, m, 2H của C₆H₄F, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,51 (1H, m, PhOipH-4), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,63 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,34 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,87 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,20 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,06-1,90 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,83 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 547 [M+H]⁺.

Hợp chất 162: 5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,59 (1H, d, J 1,0 Hz, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,90 (1H, m, NH), 7,87 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄OCH₃), 7,23 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄OCH₃), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄OCH₃), 6,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄OCH₃), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,48 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,41 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,87 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,82 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5 và 4H của PhOipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 555 [M+H]⁺.

Hợp chất 163: 5-(4-(4-metoxymethyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,59 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94 (1H, d, J 9,0 Hz, 2H của OC₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄CN), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,26 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của OC₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄CN), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của OC₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄CN), 6,86 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của OC₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄CN), 4,65 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,80 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,53 (3H, m, 1H của PhOipH-2, H-6, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,24-3,11 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 2,91 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,25 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,89-1,76 (4H, m, 4H của PhOipH-3, H-5), 1,70 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 572 [M+H]⁺.

Hợp chất 164: tert-butyl 3-(2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbonyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-ynylcarbamate. Bổ sung triethylamin (0,146ml, 1,051mmol, 1,2 đương lượng) sau đó là HATU (0,366g, 0,963mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 5-clo-6-(etoxycacbonyl)nicotinic (0,201g, 0,875mmol, 1,0 đương lượng) và 4-flobenzylpiperazin (0,204g, 1,051mmol, 1,2 đương lượng) trong dimethylformamit (4,0ml). Phản ứng này được lắc ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi phân bố giữa EtOAc (80ml) và nước-NaHCO₃ (2:1, 60ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (80ml), nước (80ml) và nước muối (80ml) trước khi làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (30→95% EtOAc-hexan, 2→25 phút) thu được etyl 3-clo-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat ở dạng chất rắn màu trắng (0,265g, 75%); ¹H nmr (D₆-DMSO) 8,54 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-2 hoặc pyH-4), 7,83 (1H, d, J 1,0 Hz, pyH-2 hoặc pyH-4), 7,26 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 6,99 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 4,48 (2H, q, J 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 3,55 (4H, m, 4H của piz), 2,45 (4H, m, 4H của piz), 1,43 (3H, t, J 7,0 Hz, OCH₂CH₃); *m/z* 406, 408 [M+H]⁺. Dung dịch chứa etyl 3-clo-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat (0,265g, 0,654mmol, 1,0 đương lượng) và N-Boc-propargylamin (0,122g, 0,785mmol, 1,2 đương lượng) trong dimethylformamit (7,0ml) được loại khí bằng cách sủi bọt argon qua đó. Triethylamin (0,14ml, 0,981mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào đó sau đó là đồng(I)iodua (0,006g, 0,033mmol, 0,05 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,038g, 0,033mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này tiếp tục được loại khí trước khi gia nhiệt đến 90°C trong 14 giờ. Phản ứng được làm nguội và lọc qua Celite[®], rửa giải bằng EtOAc (80ml). Phần lọc được rửa bằng nước (100ml), nước muối (80ml), nước (100ml) và nước muối (80ml). Các chất hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 70% EtOAc-hexan) thu được hợp chất ban đầu etyl 3-clo-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat và etyl 3-(3-(tert-butoxycacbonyl-amino)prop-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat ở dạng dầu không màu; ¹H nmr (CDCl₃) 8,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-2 hoặc pyH-4), 7,87 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-2 hoặc pyH-4), 7,26 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 6,99 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 4,87 (1H, br s, NH), 4,47 (2H, q, J 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 4,21 (2H, d, J 5,5 Hz, C₆H₄F), 3,77 (2H, m, 2H của piz), 3,37 (2H, m, 2H của piz), 2,51 (2H, m, 2H của

piz), 2,38 (2H, m, 2H của piz), 1,47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,43 (3H, t, J 7,0 Hz, OCH₂CH₃); *m/z* 525 [M+H]⁺. Dung dịch lithi hydroxit monohydrat (0,010g, 0,229mmol, 2,0 đương lượng) trong nước (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(tert-butoxycacbonyl-amino)prop-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinat (0,060g, 0,115mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran-metanol (2:1, 1,5ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút trước khi trung hòa bằng HCl (xấp xỉ 0,2ml dung dịch 2M). Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để thu được axit 3-(3-(tert-butoxycacbonylamino)prop-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)-piperazin-1-cacbonyl)picolinic, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế; *m/z* 497 [M+H]⁺. Bổ sung 1-(4-xyanobenzyl)-4-aminopiperidin dihydroclorua (0,040g, 0,138mmol, 1,2 đương lượng) và HATU (0,052g, 0,138mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 3-(3-(tert-butoxycacbonylamino)prop-1-ynyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinic thô (0,115mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (2,0ml). Bổ sung triethylamin (0,056ml, 0,403mmol, 3,5 đương lượng) vào đó và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ trước khi phân bố giữa EtOAc (100ml) và nước (100ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (80ml), nước (80ml) và nước muối (80ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 3→6% MeOH-CH₂Cl₂) thu được Hợp chất 164 ở dạng bột màu vàng; ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,46 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-4 hoặc pyH-6), 7,85 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-4 hoặc pyH-6), 7,80 (1H, d, J 8,0 Hz, CONH), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,29-7,25 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 7,00 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 4,88 (1H, m, NHCO₂C), 4,23 (2H, d, J 5,5 Hz, CCH₂NH), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,80-3,40 (4H, br m, 4H của piz), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄F), 3,51 (2H, s, CH₂C₆H₄CN hoặc CH₂C₆H₄F), 2,80 (2H, m, 2H của pip), 2,46 (4H, m, 4H của piz), 2,23 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pip), 2,01 (2H, m, 2H của pip), 1,63 (2H, m, 2H của pip), 1,46 (9H, s, C(CH₃)₃); *m/z*: 694 [M+H]⁺.

Hợp chất 165: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit. Bổ sung triethylamin (1,21ml, 8,66mmol, 3,5 đương lượng) và HATU (1,13g, 2,97mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 5-bromopicolinic (0,50g, 2,48mmol, 1,0 đương lượng) và 1-(4-xyanobenzyl)-4-aminopiperidin dihydroclorua (0,71g, 2,48mmol, 1,0 đương lượng) trong

dimethylformamit (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 14 giờ trước khi phân bố giữa EtOAc (120ml) và nước (100ml). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml), nước (100ml) và nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (0%, 5%, 10% MeOH- CH_2Cl_2 , 0→5→25→35 phút) thu được 5-bromo-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit ở dạng chất rắn màu nâu như sáp: ^1H nmr (CDCl_3) 8,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,97 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,84 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,63 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,50 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,88 (2H, m, 2H của pip), 2,30 (2H, m, 2H của pip), 2,04 (2H, m, 2H của pip), 1,70 (2H, m, 2H của pip); m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Bổ sung toluen (1,0ml) vào hỗn hợp của 5-bromo-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit (0,040g, 0,100mmol, 1,0 đương lượng) 4-(4-piperidinyloxy)benzonitril (0,024g, 0,120mmol, 1,2 đương lượng), natri t-butoxit (0,019g, 0,201mmol, 2,0 đương lượng) và S-Phos (0,004g, 0,010mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sử dụng bột argon qua hỗn hợp này. Bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,005g, 0,005mmol, 0,05 đương lượng) vào đó và hỗn hợp này được tiếp tục loại khí trước khi bật kín bình phản ứng và gia nhiệt đến nhiệt độ 105°C trong 14 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite, rửa giải bằng 5% MeOH- CH_2Cl_2 (3 x 15ml). Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất liệu thô thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được Hợp chất 165: ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,19 (1H, d, J 3,0 Hz, pyH-6), 8,04 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 7,72 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,60 (4H, m, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,24 (1H, dd, J 8,0, 3,0 Hz, pyH-4), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,64 (1H, m, PhOipH-4), 3,98 (1H, m, pipH-4), 3,63-3,57 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,55 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,38-3,30 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,16-2,05 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 2,01-1,92 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 166: N2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-N5-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)pyridin-2,5-dicarboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,92 (1H, d, J 1,0 Hz, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,16 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4),

7,94 (1H, d, J 8,5 Hz, BnpipNH), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN), 7,47 (4H, m, 2H của CH₂C₆H₄CN, 2H của NC₆H₄CN), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của NC₆H₄CN), 6,21 (1H, d, J 7,5 Hz, PhpipNH), 4,26 (1H, m, PhpipH-4), 3,99 (1H, m, BnpipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,08 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của PhpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của BnpipH-2, H-6), 2,26-2,16 (4H, m, 2H của PhpipH-3, H-5, 2H của BnpipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của BnpipH-3, H-5), 1,70-1,59 (4H, m, 2H của PhpipH-3, H-5, 2H của BnpipH-3, H-5); *m/z*: 548 [M+H]⁺.

Hợp chất 167: N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,61 (1H, dd, J 2,0, 1,0 Hz, pyH-6), 8,25 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, pyH-3), 7,99 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,01-6,94 (4H, m, 2H của C₆H₄CN, 2H của C₆H₄F), 6,89-6,84 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 4,60 (1H, br s, cHexH-1 hoặc PhOipH-4), 4,52 (1H, m, cHexH-1 hoặc PhOipH-4), 4,10 (1H, m, cHexH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,36 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,11-1,90 (12H, m, cHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOipH-3, H-5); *m/z*: 543 [M+H]⁺.

Hợp chất 265: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,13 (1H, d, J 3,0 Hz, pyH-6), 8,01 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 7,70 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,62-7,57 (4H, 4 x ArH), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc OC₆H₄CN), 7,19 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, pyH-4), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc OC₆H₄CN), 4,54 (1H, m, PhOipH-4), 3,98 (1H, m, pipH-4), 3,75 (1H, dd, J 12,5, 3,0 Hz, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,55 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,49 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,31 (1H, dd, J 13,0, 7,5 Hz, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,23 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,80 (2H, m, 2H của pip), 2,22 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pip), 2,14 (1H, m, 1H của PhOip), 1,99 (3H, m, 2H của pip, 1H của PhOip), 1,79 (2H, m, 2H của PhOip), 1,62 (2H, m, 2H của pip); *m/z*: 521 [M+H]⁺.

Hợp chất 266: 5-(4-(4-clobenzoyl)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,18 (1H, br s, 1 x py), 7,98 (1H, d, J 8,5 Hz, NH hoặc 1 x py), 7,98 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄Cl), 7,96 (1H,

m, NH hoặc 1 x py), 7,90 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄Cl), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄Cl), 7,47 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄Cl), 7,25 (1H, m, NH hoặc 1 x py), 4,26 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 4,19 (1H, m, pipH-4 hoặc BzpipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của pip hoặc Bzpip), 3,62 (2H, m, 2H của pip hoặc Bzpip), 3,45 (1H, m, pipH-4 hoặc BzpipH-4), 3,07 (2H, m, 2H của pip hoặc Bzpip), 2,81 (2H, m, 2H của pip hoặc Bzpip), 2,20-1,85 (8H, m, 4H của pip, 4H của Bzpip); *m/z*: 542, 544 [M+H]⁺.

Hợp chất 267: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-ylamino)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,89 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 7,65 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,66 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc NC₆H₄CN), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc NC₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc NC₆H₄CN), 6,94 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, pyH-4), 6,89 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của CH₂C₆H₄CN hoặc NC₆H₄CN), 3,99 (2H, m, 2H của pip), 3,85 (2H, m, 2H của pip), 3,60 (1H, m, 1H của pip), 3,55 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,08 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pip), 2,80 (2H, m, 2H của pip), 2,21 (4H, m, 4H của pip), 1,99 (2H, m, 2H của pip), 1,59 (3H, m, 3H của pip); *m/z*: 520 [M+H]⁺.

Hợp chất 268: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2-(4-flophenyl)propan-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,57 (1H, m, pyH-6), 8,20 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,84 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,49-7,29 (4H, m, 2H của C₆H₄CN, 2H của C₆H₄F), 6,98 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,76 (2H, m, 2H của piz), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,33 (2H, m, 2H của piz), 2,81 (2H, m, 2H của pip), 2,57 (2H, m, 2H của piz), 2,40 (2H, m, 2H của piz), 2,22 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pip), 2,01 (2H, m, 2H của pip), 1,63 (2H, m, 2H của pip), 1,33 (6H, s, C(CH₃)₂); *m/z*: 569 [M+H]⁺.

Hợp chất 269: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-4-yloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,44 (2H, d, J 6,0 Hz, 2H của Opy), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, m, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,81 (2H, d, J 6,5 Hz, 2H của Opy), 4,72 (1H, m, PyOpiH-

4), 4,05-3,87 (3H, m, pipH-4, 2H của PyOpiH-2, H-6), 3,63 (1H, m, 1H của PyOpiH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,41 (1H, m, 1H của PyOpiH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 10,0, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 2,00-1,79 (4H, m, 4H của PyOpiH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 525 [M+H]⁺.

Hợp chất 270: (S)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flophenoxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃ ở 50°C) δ 8,72 (1H, br s, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,98 (1H, m, NH hoặc pyH-4), 7,90 (1H, d, J 8,0 Hz, NH hoặc pyH-4), 7,59 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,97 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 6,80 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 4,90 (1H, m, pyrrolidinH-3), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,98-3,86 (2H, m, 1H của pyrrolidinH-2, 1H của pyrrolidinH-5), 3,80-3,50 (2H, m, 1H của pyrrolidinH-2, 1H của pyrrolidinH-5), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,29-2,14 (4H, m, 2H của pipH-2, H-6, pyrrolidinH-4), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃ ở 50°C) δ -122,3; *m/z*: 528 [M+H]⁺.

Hợp chất 271: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,58 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94-7,84 (3H, m, NH, pyH-4, 1H của BzH-5 hoặc BzH-6), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,99 (1H, m, BzH-5 hoặc BzH-6), 6,89 (ddd, J 11,0, 8,5, 2,5 Hz, BzH-3), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,75 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,20 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,07 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, d, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,86 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,75-1,58 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); *m/z*: 572 [M+H]⁺.

Hợp chất 272: 5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,91 (1H, s, 1 x NH hoặc ArH), 8,68 (1H, m, 1 x NH hoặc ArH), 8,42-8,33 (3H, m, NH, 2 x ArH hoặc 3 x ArH), 8,01-7,95 (3H, m, NH, 2 x ArH hoặc 3 x ArH), 7,20-7,08 (5H, m, NH, 4 x ArH hoặc 5 x ArH), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2 x ArH), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-4, H-6),

3,76 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-4, H-6), 3,49 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-4, H-6), 3,26 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-4, H-6), 3,14 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-4, H-6), 2,04 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,84 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); m/z : 543 $[M+H]^+$.

Hợp chất 273: 5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,90 (1H, s, NH hoặc 1 x ArH), 8,68 (1H, m, 1 x ArH), 8,41-8,33 (3H, NH, 2 x ArH hoặc 3 x ArH), 7,96 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,11-7,08 (4H, m, NH, 3 x ArH hoặc 4 x ArH), 7,02-6,95 (3H, NH, 2 x ArH hoặc 3 x ArH), 6,89-6,85 (2H, m, 2 x ArH), 4,54 (1H, m, PhOipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,39 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,00 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,86 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5); m/z : 531 $[M+H]^+$.

Hợp chất 274: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-metoxypenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, s, pyH-6), 8,23 và 8,11 (1H, 2m, pyH-3), 7,87 (2H, m, NH, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,92-6,73 (4H, m, 4H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,24 (2H, m, 1H của PhOipH-2, H-6, PhOipH-3), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,75 (3H, s, OCH_3), 3,67 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,43 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,29 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-4, H-5), 1,82 (1H, m, 1H của PhOipH-4, H-5), 1,65 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của PhOipH-4, H-5); m/z : 555 $[M+H]^+$.

Hợp chất 275: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-metoxypenyl)piperidin-4-ylamino)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 7,98 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 7,68 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,47 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,93 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, pyH-4), 6,84 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,03-3,97 (2H, m, 2 x pipH-4), 3,77 (3H, s, OCH_3), 3,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,49 (4H, m, 2 x 2H của pipH-2, H-6), 2,83 (4H, m, 2 x 2H của pipH-2, H-6), 2,28-2,15 (4H, m, 2 x 2H của

pipH-3, H-5), 2,00 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 525 $[M+H]^+$.

Hợp chất 276: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1-(4-flophenyl)-piperidin-4-ylamino)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, J 3,0 Hz, pyH-6), 8,02 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,73 (1H, d, J 8,5 Hz, CONH), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,22 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, pyH-4), 6,89 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,56 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,98 (1H, m, pipH-4), 3,79 (2H, m, 2H của Phpip), 3,55 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,44 (1H, m, PhpipH-4), 3,04 (2H, m, 2H của Phpip), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (4H, m, 2H của Phpip, 2H của pipH-2, H-6), 1,99 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,76-1,47 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của Phpip); m/z : 513 $[M+H]^+$.

Hợp chất 277: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(3-metoxypenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3 ở 50°C) δ 8,58 (1H, s, pyH-6), 8,12 (1H, br s, pyH-3), 7,87 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,83 (1H, m, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,12 (1H, t, J 7,5 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,49 (1H, d, J 8,5 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,40 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,32 (1H, m, PhOipH-3), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,76 (3H, s, OCH_3), 3,59 (1H, m, 1H của PhOipH-2), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,37 (2H, m, PhOipH-6), 2,80 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của PhOipH-2), 2,25 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,98 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-4, H-5), 1,71-1,59 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-4, H-5); m/z : 554 $[M+H]^+$.

Hợp chất 278: (R)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flophenoxy)pyrolidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3 ở 50°C) δ 8,72 (1H, br s, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3 hoặc H-4), 7,98 (1H, br s, NH), 7,90 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3 hoặc H-4), 7,59 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,98 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,90-6,78 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,92 (1H, m, pyrolidinH-3), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,98-3,85 (2H, m, 1H của pyrolidinH-2, 1H của pyrolidinH-5), 3,78-3,50 (2H, m, 1H của pyrolidinH-2, 1H của pyrolidinH-5), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,25

(2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,16 (2H, m, pyrrolidinH-4), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 528 $[M+H]^+$.

Hợp chất 279: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((trans)-4-(4-xyanophenoxy)-3-flopiperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,62 (1H, m, pyH-6), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (2H, m, NH, pyH-4), 7,63 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,01 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,75 (1H, m, PhOipH-4), 4,75-4,03 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-3, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,78 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-3, H-6), 3,68-3,37 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-3, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,63 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-6); m/z : 567 $[M+H]^+$.

Hợp chất 280: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((1R,3r,5S)-3-(4-xyanophenoxy)-8-azabixyclo[3,2,1]octane-8-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,69 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,97 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,92 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,57 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,67 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-4, H-6), 4,82 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-4, H-6), 4,13 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-4, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,5 Hz, pipH-2, H-6), 2,17 (4H, m, 4H của PhOip), 2,01 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,86 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H của PhOip), 1,68 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOip); m/z : 575 $[M+H]^+$.

Hợp chất 281: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflo-benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,59 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94-7,84 (3H, NH, pyH-4, BzH-5 hoặc H-6), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,99 (1H, m, BzH-5 hoặc H-6), 6,89 (1H, ddd, J 11,0, 9,0, 2,0 Hz, BzH-2), 4,63 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,71 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,20 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, 11,5,

10,0 Hz, pipH-2, H-6), 2,12-1,82 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,78-1,59 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); m/z : 572 $[M+H]^+$.

Hợp chất 282: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 9,0 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,98 (1H, td, J 9,0, 5,5 Hz, PhH-5), 6,87 (1H, ddd, J 11,0, 8,5, 3,0 Hz, PhH-2), 6,80 (1H, m, PhH-6), 4,47 (1H, m, PhOipH-4), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,68 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,49 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03-1,96 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,85 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 560 $[M+H]^+$.

Hợp chất 283: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,61 (1H, m, pyH-6), 8,33 (1H, m, OpyH-2), 8,26-8,23 (2H, m, pyH-3, 1H của OpyH), 7,92 (1H, d, J 9,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,23 (2H, m, 2H của OpyH), 4,66 (1H, m, pyOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của pyOipH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 1H của pyOipH-2, H-6), 3,40 (1H, m, 1H của pyOipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,88 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, 4H của pyOipH-3, H-5), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 525 $[M+H]^+$.

Hợp chất 284: etyl 4-(1-(6-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)nicotinoyl)piperidin-4-yloxy)benzoat. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,99 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$), 7,92 (1H, d, J 9,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$), 4,72 (1H, m, PhOipH-4), 4,34 (2H, q, J 7,0 Hz, OCH_2CH_3), 4,02-3,87 (3H, m, pipH-4, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,55 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H

của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, t, J 10,5 Hz, pipH-2, H-6), 2,03-1,88 (6H, m, pipH-3, H-5, 4H của PhOipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,37 (3H, t, J 7,0 Hz, OCH₂CH₃); *m/z*: 597 [M+H]⁺.

Hợp chất 285: 5-(4-(4-xyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-N-(1-(4-methoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,58 (1H, m, pyH-6), 8,22 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,90 (1H, d, J 9,0 Hz, NH), 7,86 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,25 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,86 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,80 (5H, m, 2H của piz, OCH₃), 3,59 (2H, s, 1 x CH₂Ar), 3,52 (2H, s, 1 x CH₂Ar), 3,41 (2H, m, 2H của piz), 2,90 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,54 (2H, m, 2H của piz), 2,41 (2H, m, 2H của piz), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 553 [M+H]⁺.

Hợp chất 286: 5-(4-(4-xyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,18 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 8,02 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 7,73 (1H, d, 8,5 Hz, CONH), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,26-7,21 (2H, m, pyH-4, C₆H₃(OCH₃)CNH-5), 7,11 (1H, d, J 1,5 Hz, C₆H₃(OCH₃)CNH-3), 6,95 (1H, d, J 8,5 Hz, C₆H₃(OCH₃)CNH-6), 4,60 (1H, m, PhOipH-4), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,69-3,61 (4H, m, 2H của PhOipH-2, H-6, CH₂C₆H₄CN), 3,30 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,26 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,14-1,96 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, 4H của PhOipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 552 [M+H]⁺.

Hợp chất 287: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-methoxybenzoyl)piperidin-1-carbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,92 (1H, m, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,88 (2H, d, J 6,0 Hz, C₆H₃F₂H-2, H-6), 6,68 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, C₆H₃F₂H-4), 4,67 (1H, m, 1H của BzipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,87 (3H, s, OCH₃), 3,77 (1H, m, 1H của BzipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, BzipH-4), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 3,17 (2H, m, 2H của BzipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6),

2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,83 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 577 $[M+H]^+$.

Hợp chất 288: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flobenzoyl)-piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,54 (1H, m, pyH-6), 8,17 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,87 (1H, m, NH), 7,82 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,10 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,82 (2H, d, J 6,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$ và H-6), 6,62 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,60 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,47 (1H, m, BzpipH-4), 3,44 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 3,11 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,78 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,17 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,95 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,76 (4H, m, 4H của BzpipH-3, H-5), 1,60 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) $\square$ -104,4, -110,5; m/z : 565 $[M+H]^+$.

Hợp chất 289: 5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,91 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 9,69 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,87 (2H, d, J 8,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,68 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 3,41 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03-1,1,83 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, 4H của PhOipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -110,5; m/z : 560 $[M+H]^+$.

Hợp chất 290: tert-butyl 3-(2-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)propylcarbamat. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,42 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,03 (1H, d, J 8,5 Hz, PyCONH), 7,61 (3H, m, pyH-4, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,27 (2H, dd, J 8,6, 6,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,01 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 5,02 (1H, m, NHCO_2), 3,93 (1H, m, pipH-4), 3,79 (2H, m, 2H của piz), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,40 (2H, m, 2H của piz), 3,17 (4H, m, $\text{PyCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,79 (2H, m, 2H của piz),

2,53 (2H, m, 2H của piz), 2,21 (2H, t, J 10,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,00 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,84 (2H, m, $\text{PyCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,43 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); m/z : 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 291: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-3-(5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-8,11,14,17-tetraoxa-4,20-diazapentacosyl)-5-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit (ở dạng muối trifloaxetat của nó). m/z : 1072 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 292: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-((S)-3-(4-flophenoxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)picolinamit. m/z : 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 539,2314, $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539,2265).

Hợp chất 293: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(p-tolyloxy)-piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,09 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6,88 (2H, d, J 6,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,82 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6,80 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,56 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,29 (3H, s, ArCH_3), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,84 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,68 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 294: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)-phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,61 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, m, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,55 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 6,98 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 6,88 (2H, d, J 6,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,68 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,87 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 3,35 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,12-1,84 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 295: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenoxy)-piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,28 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, m, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 6,98 (2H, t, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,89-6,84 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,68 (1H, br t, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,52 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 3,36 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,85 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 296: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxypenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 6,90-6,82 (6H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,69 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,47 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,77 (3H, s, OCH_3), 3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 3,35 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,83 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 565,2657, $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,2621).

Hợp chất 297: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(3,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,07 (1H, q, J 9,5 Hz, 1H của $\text{COC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,91 (2H, d, J 6,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-2}$, H-6), 6,78-6,17 (2H, m, 2H của $\text{COC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,62 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-4}$), 4,51 (1H, m, PhOipH-4), 4,04 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,61 (3H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,37 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,95 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,33 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,08-1,76 (8H, m, pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -75,8, -134,9, -146,9; m/z : 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 571,2402, $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571,2327).

Hợp chất 298: 5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,59 (1H, m, pyH-6), 8,23

(1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,96 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,93-7,85 (2H, m, pyH-4, COC₆H₃F₂H-5 hoặc H-6), 6,99 (1H, td, J 7,5, 2,0 Hz, COC₆H₃F₂H-5 hoặc H-6), 6,91-6,85 (3H, m, COC₆H₃F₂H-2, CH₂C₆H₃F₂H-2, H-6), 6,72 (1H, br t, J 9,0 Hz, CH₂C₆H₃F₂H-4), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,04 (1H, m, pipH-4), 3,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,61 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,21 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 3,07 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 2,95 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,33 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,04 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,88 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,74 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -75,8, -101,2, -106,5; *m/z*: 583 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 583,2365, C₃₂H₃₄F₂N₄O₄ yêu cầu [M+H]⁺ 583,2327).

Hợp chất 299: N-((cis)-4-(3,5-diflophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 8,00 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 6,98 (2H, dd, J 9,0, 8,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,86 (2H, dd, J 9,5, 4,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,45-6,35 (3H, m, C₆H₃F₂), 4,52 (1H, m, 1H của cyHexH-1 hoặc cyHexH-4 hoặc PhOpipH-4), 4,46 (1H, m, 1H của cyHexH-1 hoặc cyHexH-4 hoặc PhOpipH-4), 4,09 (1H, m, 1H của cyHexH-1 hoặc cyHexH-4 hoặc PhOpipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOpipH-2, H-6), 3,64 (1H, m, PhOpipH-2, H-6), 3,36 (1H, m, PhOpipH-2, H-6), 2,08-1,75 (12H, m, cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 và PhOpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -109,4, -122,5; *m/z*: 525 [M+H]⁺.

Hợp chất 300: N-((cis)-4-(3,5-diflophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 8,00 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,45-6,35 (3H, m, C₆H₃F₂), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,46 (1H, m, cyHexH-1 hoặc H-4), 4,09 (1H, m, cyHexH-1 hoặc H-4), 3,87 (3H, s, OCH₃), 3,77 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,16 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,08-2,03 (3H, m, 3H của cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 và BzpipH-3, H-5), 1,89-1,71 (9H, m, 9H của cyHexH-2, H-3, H-5, H-6 và BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -109,4; *m/z*: 578 [M+H]⁺.

Hợp chất 301: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)-phenoxy)piperidin-1-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,19 (1H, d, J 3,0 Hz, pyH-6), 8,01 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,78 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,64 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,55 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 7,50 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,23 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, pyH-4), 6,98 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 4,62 (1H, heptet, J 3,0 Hz, PhOipH-4), 4,04 (1H, m, pipH-4), 3,78 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,59 (2H, ddd, J 12,5, 8,5, 4,0 Hz, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,34 (2H, ddd, J 12,5, 7,0, 3,5 Hz, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,00 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,43 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14-1,92 (6H, m, PhOipH-3, H-5, 2H của pipH-3, H-5), 1,77 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -61,6; m/z : 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 564,2539, $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 564,2581).

Hợp chất 302: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-metoxylbenzoyl)piperidin-1-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 7,99 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 7,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,79 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,66 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,52 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,22 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, pyH-4), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,07 (1H, m, pipH-4), 3,94-3,81 (7H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,45 (1H, m, BzpipH-4), 3,13 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6 hoặc 2H của pipH-2, H-6), 3,05 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6 hoặc 2H của pipH-2, H-6), 2,52 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,10 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,97 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,91 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 538,2831, $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,2813).

Hợp chất 303: 5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,61 (1H, m, pyH-6), 8,26 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,01 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCN}$), 7,00-6,94 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,86 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,42 (1H, m, cHexH-1), 4,09 (1H, m, cHexH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,41 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,06-2,00 (4H, m, 2H của PhOipH-2, H-6, 2H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6), 1,87-1,75 (8H, 2H của PhOipH-3, H-5, 6H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -

123,5; m/z : 553 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 543,2429, $C_{31}H_{31}FN_4O_4$ yêu cầu $[M+H]^+$ 543,2402).

Hợp chất 304: 5-(4-(4-flobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,61 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,01 (1H, m, NH), 7,99 (2H, m, 2H của COC_6H_4F), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,16 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của COC_6H_4F), 6,97 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của OC_6H_4F), 6,87 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của OC_6H_4F), 4,66 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,42 (1H, m, cHexH-1), 4,09 (1H, m, cHexH-4), 3,76 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 2,04 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6), 1,88-1,75 (10H, m, BzpipH-3, H-5, 6H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -104,4, -123,6; m/z : 548 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 548,2418, $C_{31}H_{31}F_2N_3O_4$ yêu cầu $[M+H]^+$ 548,2356).

Hợp chất 305: N-(2-(4-flophenoxy)etyl)-5-(4-(4-metoxybenzoyl)-piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,62 (1H, m, pyH-6), 8,40 (1H, t, J 6,0 Hz, NH), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 7,90 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, pyH-4), 7,00-6,91 (4H, m, 2H của $C_6H_4OCH_3$, 2H của C_6H_4F), 6,87 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của C_6H_4F), 4,66 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,12 (2H, t, J 5,0 Hz, $CH_2OC_6H_4F$), 3,88 (2H, q, J 5,5 Hz, $NHCH_2$), 3,74 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 3,53 (1H, pentet, J 7,0 Hz, BzpipH-4), 3,15 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,01 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,89-1,82 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -123,6; m/z : 506 $[M+H]^+$.

Hợp chất 306: 5-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(2-(4-flophenoxy)etyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,62 (1H, m, pyH-6), 3,39 (1H, t, J 6,0 Hz, NH), 8,26 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,90 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C_6H_4CN), 7,00-6,95 (4H, m, 2H của C_6H_4CN , 2H của C_6H_4F), 6,87 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của C_6H_4F), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,13 (2H, t, J 5,0 Hz, $CH_2OC_6H_4F$), 3,89 (4H, m, 2H của PhOipH-2, H-6, $NHCH_2$), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,40 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 1,94 (4H, m, PhOipH-3, H-5); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -123,4; m/z : 489 $[M+H]^+$.

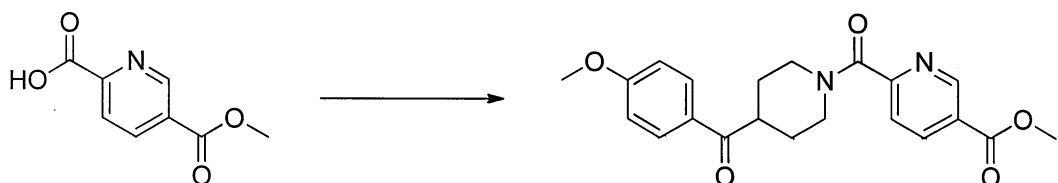
Hợp chất 307: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyl-oxy)azetidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,76 (1H, m, pyH-6), 8,23

(1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,30 (2H, dd, J 8,5, 5,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,05 (2H, t, 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 4,46 (2H, m, OCH₂C₆H₄F), 4,44 (1H, m, 1H của AzH-2, H-4), 4,38 (1H, d hệ AB, J 6,0 Hz, 1H của AzH-2, H-4), 4,21 (1H, m, 1H của AzH-2, H-4), 4,13 (1H, m, 1H của AzH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,56 (2H, s, NCH₂C₆H₄CN), 3,48 (1H, d, J 5,5 Hz, AzH-3), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -113,6; m/z: 528 [M+H]⁺.

Hợp chất 308: N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(3-(4-flobenzyl-oxy)azetidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,70 (1H, dd, J 2,0, 1,0 Hz, pyH-6), 8,16 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, pyH-3), 7,99 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,24 (2H, dd, J 8,5, 5,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,98 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,81 (2H, m, C₆H₃F₂H-2, H-6), 6,62 (1H, tt, J 9,0, 2,5 Hz, C₆H₃F₂H-4), 4,40 (2H, m, 2H của AzH-2, H-4 hoặc CH₂C₆H₄F), 4,37 (1H, m, 1H của AzH-2, H-4 hoặc 1H của CH₂C₆H₄F), 4,31 (1H, d hệ AB, J 6,0 Hz, 1H của AzH-2, H-4 hoặc 1H của CH₂C₆H₄F), 4,15 (1H, m, 1H của AzH-2, H-4), 4,05 (1H, m, 1H của AzH-2, H-4), 3,94 (1H, m, pipH-4), 3,44 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 2,98 (1H, m, AzH-3), 2,78 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,16 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,95 (2H, m, pipH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -110,5, -113,6; m/z: 539 [M+H]⁺.

Hợp chất 309: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. Hợp chất 309 được tổng hợp như sau:

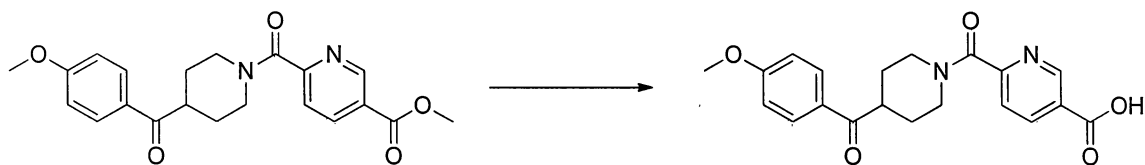
Kết hợp benzoylpiperidin



Bổ sung triethylamin (2,72ml, 19,55mmol, 2,5 đương lượng) sau đó là HATU (2,97g, 7,82mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp của 4-(4-metoxycarbonyl)piperidin hydroclorua (2,00g, 7,82mmol, 1,0 đương lượng) và axit 5-(metoxycarbonyl)pyridin-

2-carboxylic (1,42g, 7,82mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (55ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi phân bố giữa EtOAc (250ml) và nước-NaHCO₃ (1:1, 200ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (150ml), nước (150ml) và nước muối (150ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký cột (silic oxit, 4-5% MeOH-CH₂Cl₂) thu được sản phẩm kết hợp (2,39g, 80%) ở dạng bột màu trắng; ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,08 (1H, m, pyH-6), 8,29 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,84 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,60 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 6,84 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,60 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,77 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,46 (1H, m, BzpipH-4), 3,19 (1H, ddd, J 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,02 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 1,95-1,90 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,83-1,79 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ¹³C nmr (CDCl₃) δ 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 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 383,1515, C₂₁H₂₂N₂O₅ yêu cầu [M+H]⁺ 383,1602).

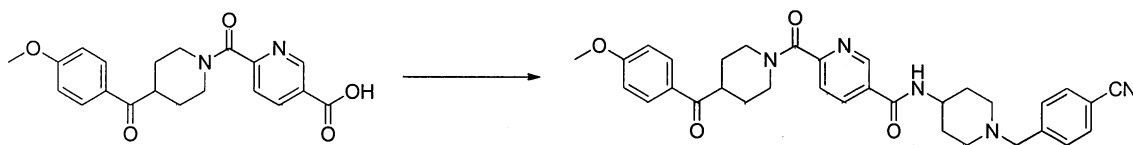
Thủy phân metyl este



Bổ sung dung dịch nước chứa lithi hydroxit monohydrat (0,79g, 18,77mmol, 3,0 đương lượng trong 10ml nước) vào dung dịch chứa pyridin metyl este (2,39g, 6,26mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran-metanol (2:1, 50ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trước khi trung hòa bằng HCl (xấp xỉ 2,4ml dung dịch 6M). Phản ứng này được cô đến khô để thu được axit carboxylic thô (3,08g) ở dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế; ¹H nmr (D₆-DMSO) δ 8,97 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,98 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,51 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, pyH-3), 7,04 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,50 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,83 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,76-3,62 (2H, m, 1H của BzpipH-2, H-6, BzpipH-4), 3,20 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,00 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 1,86 (1H, m, 1H của BzpipH-3,

H-5), 1,68 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,54 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5); m/z : 369 $[M+H]^+$.

Kết hợp benzylaminopiperidin



Bổ sung triethylamin (3,05ml, 21,91mmol, 3,5 đương lượng) vào huyền phù của axit pyridin carboxylic thô (3,08g, 6,26mmol, 1,0 đương lượng) và 1-(4-xyanobenzyl)-4-aminopiperidin dihydroclorua (1,80g, 6,26mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (50ml). HATU (2,38g, 6,26mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung tạo thành dung dịch màu vàng, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc (200ml) và nước-NaHCO₃ (1:1, 200ml). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (150ml), nước (150ml) và nước muối (150ml) trước khi làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (2→5% MeOH-CH₂Cl₂) thu được Hợp chất 309 (2,93g, 83% qua hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng; ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,84 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,88 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,56 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,54 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,38 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,89 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,24 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,63 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,98 (1H, m, pipH-4), 3,87 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,81 (3H, s, OCH₃), 3,50 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,47 (1H, m, BzpipH-4), 3,19 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,04 (1H, ddd, J 11,5, 10,0, 3,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,77 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,97 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,85-1,72 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,56 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6); ¹³C nmr (CDCl₃) 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 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 566,2749, C₃₃H₃₅N₅O₄ yêu cầu $[M+H]^+$ 566,2762).

Hợp chất 310: (N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J 2,0 Hz,

pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 7,58 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 6,87 (2H, d, J 6,0 Hz, $C_6H_3F_2H-2$, H-6), 6,67 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $C_6H_3F_2H-4$), 6,52 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,92 (1H, m, 1H, BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,48 (2H, s, $CH_2C_6H_3F_2$), 3,25 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,92-1,76 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -110,5; m/z : 578 $[M+H]^+$.

Hợp chất 311: N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-metoxyl-benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,61 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,01 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,00-6,94 (4H, m, 2H của $C_6H_4OCH_3$, 2H của C_6H_4F), 6,87 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của C_6H_4F), 4,66 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,42 (1H, m, cHexH-1), 4,09 (1H, m, cHexH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,78 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,16 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,07-2,02 (3H, m, 3H của cHexH-2, H-4, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,90-1,75 (9H, m, 9H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -123,6; m/z : 560 $[M+H]^+$.

Hợp chất 312: N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-5-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,61 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,01 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,01-6,94 (4H, m, 2 x 2H của C_6H_4F), 6,89-6,84 (4H, m, 2 x 2H của C_6H_4F), 4,52 (1H, m, cHexH-1 hoặc PhOipH-4), 4,42 (1H, m, cHexH-1 hoặc PhOipH-4), 4,09 (1H, m, cHexH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,36 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,06-1,75 (12H, m, PhOipH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -122,5, -123,5; m/z : 536 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 536,2416, $C_{30}H_{31}F_2N_3O_4$ yêu cầu $[M+H]^+$ 536,2356).

Hợp chất 313: 5-(3-(4-xyanophenoxy)azetidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,74 (1H, m, pyH-6), 8,19

(1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,03 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,86 (1H, m, NH), 7,55 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,82 (2H, d, J 6,0 Hz, C₆H₃F₂H-2, H-6), 6,75 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,62 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, C₆H₃F₂H-4), 5,02 (1H, m, AzH-3), 4,61 (2H, dd, J 10,5, 6,0 Hz, 2H của AzH-2, H-4), 4,27 (2H, m, 2H của AzH-2, H-4), 3,94 (1H, m, pipH-4), 3,42 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 2,76 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,15 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,95 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,58 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ; *m/z*: 533 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 532,2160, C₂₉H₂₇F₂N₅O₃ yêu cầu [M+H]⁺ 532,2155).

Hợp chất 314: 5-(3-(4-xyanophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazin-7-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,71 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 8,30 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 8,00 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,92 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,88 (2H, d, J 6,0 Hz, C₆H₃F₂H-2, H-6), 6,68 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, C₆H₃F₂H-4), 5,07 (2H, br s, 2H của triazolopyrazin), 4,27 (2H, br s, 2H của triazolopyrazin), 4,14 (2H, m, 2H của triazolopyrazin), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,68 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -110,5; *m/z*: 583 [M+H]⁺.

Hợp chất 315: N-((1s,4s)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,92 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,61 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,57 (2H, d, J 2H của C₆H₄CN), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,43 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,62 (1H, m, cHexH-1), 4,12 (1H, m, cHexH-4), 3,93 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,25 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,11 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6), 2,04-1,73 (10H, m, 2H của cHexH-2, H-6, cHexH-3, H-5, BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -61,6, -114,9; *m/z*: 568 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 567,2632, C₃₃H₃₄N₄O₅ yêu cầu [M+H]⁺ 567,2602).

Hợp chất 316: N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,93 (1H, d, J 1,5 Hz,

pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,65 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz, pyH-3), 7,00-6,94 (4H, m, 2H của C₆H₄OCH₃, 2H của C₆H₄F), 6,86 (2H, dd, J 9,0, 4,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,29 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,44 (1H, m, cHexH-1), 4,11 (1H, m, cHexH-4), 3,95 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,26 (1H, ddd, J 10,5, 10,0, 3,5 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (ddd, J 11,5, 10,0, 3,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,09-1,73 (12H, m, BzpipH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -123,4; *m/z*: 560 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 560,2511, C₃₂H₃₄FN₃O₅ yêu cầu [M+H]⁺ 560,2555).

Hợp chất 317: N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)-piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,30-7,25 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 7,02-6,94 (4H, m, 2H của C₆H₄OCH₃, 2H của C₆H₄F), 6,32 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,93 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,47 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,25 (1H, d, J 11,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,16 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,68-1,54 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,9; *m/z*: 560 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 559,2708, C₃₂H₃₅FN₄O₄ yêu cầu [M+H]⁺ 538,2715).

Hợp chất 318: 6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(4-metoxycarbonyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của COC₆H₄OCH₃), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của CH₂C₆H₄OCH₃), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của COC₆H₄OCH₃), 6,85 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của CH₂C₆H₄OCH₃), 6,30 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,93 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,80 (3H, s, 1 x OCH₃), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,45 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,25 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (1H, ddd, J 12,0, 10,0, 3,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,92-1,81

(3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 571 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 571,2895, $C_{33}H_{38}N_4O_5$ yêu cầu $[M+H]^+$ 571,2915).

Hợp chất 319: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,90 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$ hoặc C_6H_4CN), 7,23 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$ hoặc C_6H_4CN), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$ hoặc C_6H_4CN), 6,85 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$ hoặc C_6H_4CN), 6,43 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,69 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,70 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,51 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,48 (2H, s, $CH_2C_6H_4OCH_3$), 2,88 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,16 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03-1,93 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,86 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 554 $[M+H]^+$.

Hợp chất 320: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,86 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,10 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,64 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C_6H_4CN), 7,25 (2H, m, 2H của C_6H_4F), 6,96 (1H, t, J 8,5 Hz, 2H của C_6H_4F), 6,90 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C_6H_4CN), 6,16 (1H, m, NH), 4,63 (1H, m, PhOipH-4), 3,99 (1H, m, pipH-4), 3,84 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,51 (2H, s, $CH_2C_6H_4F$), 3,48 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,88 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,02-1,92 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,60 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 543 $[M+H]^+$.

Hợp chất 321: N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,93 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,58 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x C_6H_4CN), 7,56 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x C_6H_4CN), 6,95 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x C_6H_4CN), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x C_6H_4CN), 6,57 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, pentet, J 3,0 Hz, PhOipH-4), 4,61 (1H, m, cHexH-1), 4,10 (1H, m, cHexH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,70 (1H,

m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,49 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,11-2,04 (3H, m, 3H của PhOpiH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6), 1,98-1,73 (9H, m, 9H của PhOpiH-3, H-5, cHexH-2, H-3, H-5, H-6); m/z : 550 $[M+H]^+$.

Hợp chất 322: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3,5-diflobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,84 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,59 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,90 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,80 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H}$ -2, H-6), 6,62 (1H, tt, J 9,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H}$ -4), 6,21 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,64 (1H, heptet, J 3,0 Hz, PhOpiH-4), 3,96 (1H, m, pipH-4), 3,85 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,66 (1H, ddd, J 13,0, 9,0, 3,5 Hz, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,47 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,42 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 2,78 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,13 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,00-1,95 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,81 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,56 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -110,5; m/z : 560 $[M+H]^+$.

Hợp chất 323: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,63 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,58 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,94 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,70 (1H, pentet, J 3,0 Hz, PhOpiH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,70 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,20 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,87 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 549 $[M+H]^+$.

Hợp chất 324: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-((cis)-4-(4-flophenoxy)xyclohexyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,94 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,16 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,67 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,97 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,85 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,28 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 4,70 (1H, m, PhOpiH-4), 4,44 (1H, br s, cHexH-1), 4,11 (1H, m, cHexH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,54 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,09-1,98 (5H,

m, 5H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOipH-3, -5), 1,90-1,73 (7H, m, 7H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -123,3; m/z : 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 543,2511, $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543,2402).

Hợp chất 325: N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,57 (1H, s, NH), 8,94 (1H, m, pyH-6), 8,47 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,32 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,42 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,11-7,06 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,97-6,93 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, N, O-pyH-3), 4,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,81 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,11 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,92-1,82 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -118,6; m/z : 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 555,2267, $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555,2039).

Hợp chất 326: 6-(4-(4-cyanophenoxy)piperidin-1-carbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,42 (1H, s, NH), 8,94 (1H, m, pyH-6), 8,42 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,33 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,08 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,97-6,94 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, N, O-pyH-3), 4,71 (1H, m, PhOipH-4), 3,99 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,86 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,44 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,07-1,94 (3H, m, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,88 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -118,3; m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 538,1985, $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ yêu cầu $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,1885).

Hợp chất 327: 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-N-(1-(4-metoxycarbonyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,89 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,30-7,21 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,00 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,34 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,80 (5H, m, 2H của piz, OCH_3), 3,52 (2H, m, 2H của piz), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ hoặc

CH₂C₆H₄OCH₃), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₄F hoặc CH₂C₆H₄OCH₃), 2,89 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,54 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,41 (2H, m,t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,19 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,5; *m/z*: 546 [M+H]⁺.

Hợp chất 328: 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flo-benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,92 (1H, m, pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,36-7,25 (4H, m, 2 x 2H của C₆H₄F), 7,06-6,97 (4H, m, 2 x 2H của C₆H₄F), 6,60 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 4,06 (1H, m, pipH-4), 3,80 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 3,63 (2H, s, 1 x CH₂C₆H₄F), 3,51 (4H, m, 2H của piz, 1 x CH₂C₆H₄F), 2,99 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,54 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,41 (2H, t, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,33 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,06 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,75 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -114,5, -115,4; *m/z*: 534 [M+H]⁺.

Hợp chất 329: 5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,52 (1H, m, pyH-6), 8,16 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,84 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,79 (2H, m, pyH-4, 1H của C₆H₃F₂), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,93 (1H, m, 1H của C₆H₃F₂), 6,85 (1H, m, 1H của C₆H₃F₂), 6,79 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,57 (1H, m, BzpipH-4), 3,93 (1H, m, pipH-4), 3,73 (3H, s, OCH₃), 3,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,42 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,34 (1H, m, BzpipH-4), 3,06 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,79 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,13 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,97-1,80 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,75-1,52 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,2, -106,6; *m/z*: 577 [M+H]⁺.

Hợp chất 330: 5-(4-(3,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,77 (1H, m, 1 x ArH), 8,51 (1H, d, J 2,5 Hz, 1 x ArH), 8,45 (2H, dd, J 5,0, 3,5 Hz, 2 x ArH), 8,42 (1H, s, 1 x ArH), 8,05 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,99 (1H, m, 1 x ArH), 7,22-7,18 (4H, m, 4 x ArH), 7,15-6,56 (3H, m, 3 x ArH), 4,75 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,84 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,33-3,22 (2H, m, 2H của

BzpipH-2, H-6), 2,07-2,02 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,86 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -101,1, -106,5, -118,6; m/z : 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 331: 5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,59 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92-7,84 (3H, m, NH, pyH-4, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 7,24 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,00 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,88 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,64 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,80 (3H, s, OCH_3), 3,74 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 3,48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,13 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,86 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, dd, J 11,0, 8,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,99 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,76-1,63 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -101,3, -11,6,5; m/z : 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 332: N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,67 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,58 (2H, d, J 9,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,28 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,00 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,95 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,19 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,62 (1H, m, cHexH-1), 4,12 (1H, m, cHexH-4), 3,82 (2H, m, 2H của piz), 3,51 (4H, m, 2H của piz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 2,55 (2H, m, 2H của piz), 2,42 (2H, m, 2H của piz), 2,10 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6), 1,94 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6 hoặc 2H của cHexH-3, H-5), 1,84-1,71 (4H, 2H của cHexH-3, H-5, 2H của cHexH-2, H-6 hoặc cHexH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -115,5; m/z : 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 333: tert-butyl 4-(6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamido)piperidin-1-carboxylat. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,51 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,21 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,68 (1H, m, PhOipH-4), 4,09 (3H, m, 3H của PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 3,94-3,80 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 3,07-3,62 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 3,44 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6, pipH-2, H-4, H-6), 2,85 (2H, t, J 12,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6),

2,10-1,80 (8H, m, PhOpiH-3, H-5, piH-3, H-5), 1,45 (9H, s, C(CH₃)₃); *m/z*: 534 [M+H]⁺, 478 [M+H-C₄H₈]⁺.

Hợp chất 334: 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,56 (1H, s, NH), 8,83 (1H, d, J 2,0 Hz, N,O-pyH-6), 8,38 (1H, d, J 2,5 Hz, pyH-6), 8,27 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, pyH-4), 8,00 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, N, O-pyH-4), 7,31 (1H, d, J 8,0 Hz, N,O-pyH-3), 7,20 (2H, m, 2H của 1 x C₆H₄F), 7,03 (4H, m, 4H của 1 x C₆H₄F), 6,94 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của 1 x C₆H₄F), 6,88 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 3,76 (2H, m, 2H của piz), 3,44 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,36 (2H, m, 2H của piz), 2,47 (2H, m, 2H của piz), 2,33 (2H, m, 2H của piz); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,3, -118,5; *m/z*: 530 [M+H]⁺.

Hợp chất 335: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (3H, m, 2H của C₆H₄CN, NH), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,68 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 4,69 (1H, m, PhOpiH-4), 4,07 (1H, m, piH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,69 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,47 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,12 (2H, m, 2H của piH-2, H-6), 2,74 (2H, m, 2H của piH-2, H-6), 2,10-1,81 (6H, m, PhOpiH-3, H-5, 2H của piH-3, H-5), 1,48 (2H, m, 2H của piH-3, H-5); *m/z*: 434 [M+H]⁺.

Hợp chất 336: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,95 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,19 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,67 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,20 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,72 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 6,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 4,69 (1H, m, PhOpiH-4), 4,08 (1H, m, piH-4), 3,93-3,86 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,71 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,65 (2H, s, CH₂C₆H₄N), 3,50 (1H, m, PhOpiH-2, H-6), 3,28 (4H, m, pyrolidinH-2, H-5), 3,09 (2H, m, 2H của piH-2, H-6), 2,35 (6H, m, 2H của piH-2, H-6, pyrolidinH-3, H-4), 2,08-1,86 (8H, m, piH-3, H-5, PhOpiH-3, H-5); *m/z*: 594 [M+H]⁺.

Hợp chất 337: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-morpholinobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,92 (1H, m, pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,69 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,25 (2H, m, 2H của C₆H₄N), 6,96 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của

C₆H₄CN), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 6,29 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,04 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,87, 3,85 (4H, d hệ AB, J 5,0 Hz, 2 x morpholinH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,55 (3H, m, CH₂C₆H₄N, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,17, 3,15 (4H, d hệ AB, J 4,5 Hz, 2 x morpholinH-3, H-5), 2,96 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, dd, J 12,0, 10,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,81-1,69 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5); *m/z*: 610 [M+H]⁺.

Hợp chất 338: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,92 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,16 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,69 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,38 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 7,18 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,22 (1H, m, NH), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,06 (1H, m, pipH-4), 3,94-3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,71 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,58 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,50 (1H, m, PhOipH-2, H-6), 2,93 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,25 (2H, dd, J 11,5, 10,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05 (4H, m, pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,84-1,67 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,9; *m/z*: 609 [M+H]⁺.

Hợp chất 339: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,63 (1H, m, pyH-6), 8,27 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, m, NH), 7,92 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄CF₃), 7,51 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄CF₃), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄CF₃), 6,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN hoặc C₆H₄CF₃), 4,00 (3H, m, pipH-4, 2H của piz), 3,57 (4H, m, CH₂C₆H₄CN, 2H của piz), 3,31 (4H, m, 4H của piz), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -61,6; *m/z*: 577 [M+H]⁺.

Hợp chất 340: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-xyanophenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,63 (1H, m, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,90 (2H, m, NH, pyH-4), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H

của 1 x C₆H₄CN), 7,52 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x C₆H₄CN), 6,87 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của 1 x C₆H₄CN), 4,03-3,90 (3H, m, pipH-4, 2H của piz), 3,60 (2H, m, 2H của piz), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,36 (4H, m, 4H của piz), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 534 [M+H]⁺.

Hợp chất 341: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,63 (1H, m, pyH-6), 8,26 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,91 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,99 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 6,89 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 3,99 (3H, m, pipH-4, 2H của piz), 3,57 (3H, m, CH₂C₆H₄CN, 2H của piz), 3,18 (2H, m, 2H của piz), 3,07 (2H, m, 2H của piz), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, mdd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -122,6; *m/z*: 527 [M+H]⁺.

Hợp chất 342: 5-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,90 (1H, s, NH), 8,67 (1H, m, 1 x pyH-6), 8,41 (1H, d, J 2,0 Hz, 1 x pyH-6), 8,36-8,33 (2H, m, 2 x pyH), 7,95 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, 1 x pyH-4), 7,89 (1H, m, 1H của C₆H₃F₂), 7,13-7,08 (4H, m, 4H của C₆H₄F), 7,00 (1H, m, 1H của C₆H₃F₂), 6,97 (1H, d, J 9,0 Hz, 1 x pyH-3), 6,90 (1H, ddd, J 11,5, 9,0, 2,5 Hz, 1H của C₆H₃F₂), 4,64 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,43 (1H, m, BzpipH-4), 3,19 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,12 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,08 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,90 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,78 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,1, -116,5, -118,6; *m/z*: 562 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 561,1844, C₃₂H₃₅N₅O₃ cần [M+H]⁺ 561,1744).

Hợp chất 343: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,79 (1H, s, NH), 8,92 (1H, m, pyH-6), 8,47 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,34 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,08 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,36 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,11-7,01 (4H, m, C₆H₄F), 6,99-6,92 (2H, m, N, O-pyH-3, 1H của C₆H₃F₂), 6,90-6,76 (2H, m, 2H của C₆H₃F₂), 4,47 (1H, m, PhOipH-4), 3,92 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,66 (1H,

m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,35 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 1,98 (2H, m, 2H của PhOpiH-3, H-5), 1,93-1,80 (2H, m, 2H của PhOpiH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -117,4, -118,5, -127,3; m/z : 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 344: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,21 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,57 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,25 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,97 (1H, td, J 9,0, 5,5 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,89-6,75 (4H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, 2H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 4,45 (1H, m, PhOpiH-4), 4,03 (1H, m, 1H của pipH-4), 3,92-3,85 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,71 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,44-3,37 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,97 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,27 (2H, dd, J 11,5, 10,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,90 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,83 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,72 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -117,7, -127,3; m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 345: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,65 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,98 (1H, dt, J 5,0, 9,0 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-5}$ hoặc H-6), 6,86 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-3}$), 6,79 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H-5}$ hoặc H-6), 6,24 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,47 (1H, m, PhOpiH-4), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,95-3,87 (2H, m, 2H of PhOpiH-2, H-6), 3,75 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,42 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,06-1,92 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,86 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -117,6, -127,3; m/z : 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 346: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,89 (1H, m, pyH-6), 8,10 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (1H, dt, J 6,5, 8,5 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,58 (1H, m, pyH-3), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,99 (1H, ddd, J 9,5, 9,0, 2,5 Hz, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,89 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6,50 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,67 (1H, m, 1H của BzpiH-2, H-6), 4,02

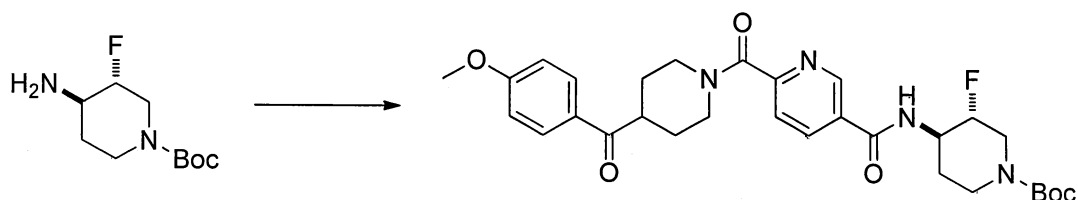
(1H, m, pipH-4), 3,89 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,56 (3H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,40 (1H, m, BzpipH-4), 3,21 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, ddd, J 11,5, 10,5, 3,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,08-2,01 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,89-1,72 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,5, -106,5; *m/z*: 572 [M+H]⁺.

Hợp chất 347: 6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,86 (1H, dt, J 6,5, 8,5 Hz, 1H của C₆H₃F₂), 7,59 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,23 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,98 (1H, m, 1H của C₆H₃F₂), 6,92-6,84 (3H, m, 2H của C₆H₄OCH₃, 1H của C₆H₃F₂), 6,39 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,51 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,39 (1H, m, BzpipH-4), 3,21 (1H, ddd, J 10,5, 9,0, 3,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,89-1,76 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,6, -106,5; *m/z*: 577 [M+H]⁺.

Hợp chất 348: 6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,81 (1H, s, NH), 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,48 (1H, d, J 2,5 Hz, N,O-pyH-6), 8,34 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N,O-pyH-4), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (1H, dt, J 8,5, 6,5 Hz, 1H của C₆H₃F₂), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,10-6,85 (3H, m, N,O-pyH-3, 2H của C₆H₃F₂), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,78-3,73 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,40 (1H, m, BzpipH-4), 3,23-3,07 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,08 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,90-1,74 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,3, -106,5, -118,6; *m/z*: 561 [M+H]⁺.

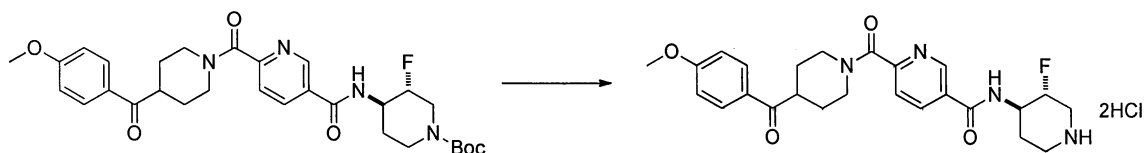
Điều chế các Hợp chất 349 và 350

Nối 1-tert-butyloxycarbonyl-3-Flo-4-aminopiperidin



Hỗn hợp gồm axit pyridin carboxylic thô (2,15g, độ tinh khiết khoảng 66%, 3,86mmol, 1,0 đương lượng) và 1-tert-butyl-3-fluoro-4-aminopiperidin (0,84g, 3,86mmol, 1,0 đương lượng) được thêm dimethylformamit (40ml) tiếp đó thêm triethylamin (1,31ml, 9,64mmol, 2,5 đương lượng). Sau khi thêm HATU (1,47g, 3,86mmol, 1,0 đương lượng) hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi cho phân bố vào EtOAc (300ml) và nước-NaHCO₃ (tỷ lệ 1:1, 300ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (250ml), nước (300ml) và nước muối (250ml) trước khi làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (0→10% MeOH-CH₂Cl₂) tạo ra nguyên liệu được nối (1,41g, 64%) là dầu màu vàng nhạt; ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,11 (1H, dt, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,56 (1H, d, J 6,0 Hz, NH), 7,50 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-3), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,65 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,47 (0,5H, m, 0,5H của pipH-3), 4,31 (2,5H, m, 0,5H của pipH-3, pipH-4, 1H của pipH-2), 4,00 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, OCH₃), 3,84 (1H, m, 1H của pipH-6), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,23 (1H, m, 1H của pipH-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, m, 1H của pipH-2, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,08-1,92 (2H, m, 2H của pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, m, 4H của pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,47 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -189,3 (d, J 47,5 Hz); m/z: 569 [M+H]⁺.

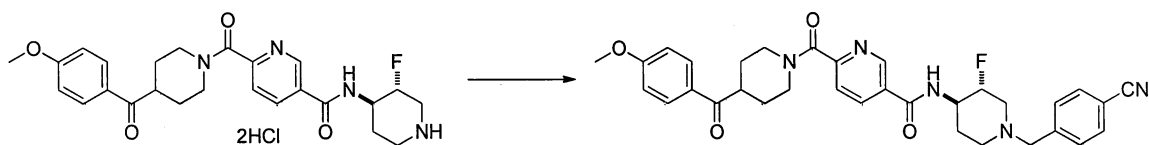
Loại bảo vệ của nhóm tert-butyloxycarbonyl



Dung dịch chứa tert-butyloxycarbonylpiperidin (1,41g, 2,48mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (25ml) được thêm hydro clorua (2,5ml dung dịch 4,0M trong dioxan, 9,93mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Cặn được tạo ra trong quá trình phản ứng. Et₂O (100ml) được thêm vào tạo ra kết tủa sau khi đánh sóng, kết tủa này được tách bằng cách lọc. Chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra flopiperidin

dihydroclorua là chất rắn màu da cam nhạt (1,32g, định lượng), chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H nmr ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,96 (2H, m, CONH, pyH-6), 8,30 (1H, dt, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,62 (1H, dd, J 8,0 Hz, pyH-3), 6,99 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,93, 4,75 (1H, 2m, pipH-3), 4,46 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,32 (1H, m, pipH-4), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,69 (1H, m, BzpipH-4), 3,57-3,50 (2H, m, 1H của pipH-2, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,28-3,10 (3H, m, 1H của pipH-2, 1H của pipH-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,08-2,94 (2H, m, 1H của pipH-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, m, 1H của pipH-5), 1,82 (2H, m, 1H của pipH-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,55-1,47 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -188,6 (d, J 50,0 Hz); m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

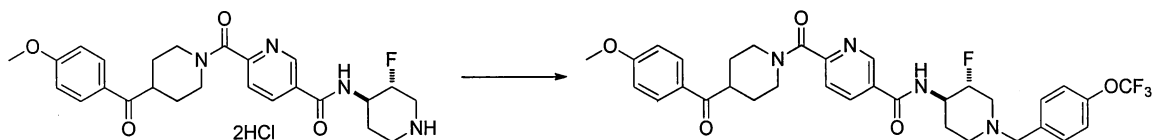
Hợp chất 349



Huyền phù chứa flopipeidin dihydroclorua (0,250g, 0,462mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (5,0ml) được thêm diisopropyletylamin (0,28ml, 1,617mmol, 3,5 đương lượng) để tạo ra dung dịch trong. 4-Xyanobenzyl bromua (0,100g, 0,508mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trước khi rót vào NaHCO_3 (40ml). Các chất hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 40ml), thu gom, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (3 $\rightarrow$ 5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) tạo ra xyanobenzylpiperidin (0,162g, 60%) là bột màu trắng; IR (màng) 3313, 2953, 1662, 1622, 1599, 1544, 1448, 1259, 1170, 1027, 971, 912, 848, 731 cm^{-1} ; ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,48 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,43 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,33 (1H, m, NH), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,70, 4,53 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-6), 2,80 (1H, m, 1H của pipH-2), 2,30-2,17 (3H, m, 1H của pipH-6, 1H của pipH-5, 1H của pipH-2), 2,03 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, m, 3H

của BzpipH-3, H-5), 1,67 (1H, m, 1H của pipH-5); ^{13}C nmr (CDCl_3) δ 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, d, J 178,5 Hz), 61,7, 56,5 (56,7, 56,3, J 25,0 Hz), 55,5, 52,3 (52,4, 52,1, J 17,5 Hz), 51,7, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (29,9, 29,8 J 6,5 Hz), 28,6 (28,8, 28,4, J 28,0 Hz); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -188,5 (d, J=55 Hz); m/z : 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 584,2711, $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_4$ cần $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584,2668).

Hợp chất 350



Huyền phù chứa flopipeidin dihydroclorua (0,100g, 0,185mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (2,0ml) được thêm diisopropyletylamin (0,112ml, 0,647mmol, 3,5 đương lượng) tạo ra dung dịch trong. Triflometoxybenzyl bromua (0,035ml, 0,218mmol, 1,2 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi rót vào NaHCO_3 (50ml). Các chất hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 45ml), thu gom, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (0 $\rightarrow$ 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) tạo ra triflometoxypiperidin (0,076g, 64%) là bột màu trắng; IR (màng) 3314, 3074, 2953, 1665, 1623, 1600, 1509, 1449, 1260, 1221, 1169, 1028, 971, 732 cm^{-1} ; ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,48 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,33 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,15 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,69, 4,52 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,58-3,50 (3H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$, BzpipH-4), 3,28-3,08 (3H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-2 hoặc H-6), 2,82 (1H, m, 1H của pipH-2 hoặc H-6), 2,26-2,14 (3H, m, 1H của pipH-5, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,94-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,66 (1H, m, 1H của pipH-5); ^{13}C nmr (CDCl_3) δ 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 Hz), 61,4, 56,3 (56,5, 56,2 J 25,4 Hz), 55,5, 52,4 (52,5, 52,3 J 18,2 Hz), 51,6, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (30,0, 29,9 J 6,6 Hz),

28,6 (28,8, 28,4 J 17,7 Hz); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,9, -188,4; m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 643,2534, $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ cần $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643,2538).

Hợp chất 349: N-((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-4), 8,07 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,48 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,43 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,33 (1H, m, NH), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,70, 4,53 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-6), 2,80 (1H, m, 1H của pipH-2), 2,30-2,17 (3H, m, 1H của pipH-6, 1H của pipH-5, 1H của pipH-2), 2,03 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,67 (1H, m, 1H của pipH-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -188,5; m/z : 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 350: N-((trans)-3-flo-1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,48 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,33 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,15 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,69, 4,52 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,58-3,50 (3H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$, BzpipH-4), 3,28-3,08 (3H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-2 hoặc H-6), 2,82 (1H, m, 1H của pipH-2 hoặc H-6), 2,26-2,14 (3H, m, 1H của pipH-5, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,94-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,66 (1H, m, 1H của pipH-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,9, -188,4; m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 351: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,01 (1H, d, J 9,0 Hz, pzH-4 hoặc H-5), 7,86 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,61 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,02 (1H, d, J 10,0 Hz, pzH-4 hoặc H-5), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CN}$), 4,72 (1H, m, PhOpipH-4), 3,98 (3H, m, 2H của PhOpipH-2, H-6, pipH-4),

3,86-3,78 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,55 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (dd, J 11,0, 9,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,13-1,93 (6H, m, PhOipH-3, H-5, 2H của pipH-3, H-5), 1,61 (1H, m, pipH-5); *m/z*: 522 [M+H]⁺.

Hợp chất 352: N-((trans)-3-flo-1-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,89 (1H, m, pyH-6), 8,09 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,52 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,13 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 7,03 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,51 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 4,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,65, 4,48 (1H, m, pipH-3), 4,13 (1H, m, pipH-4), 3,87 (4H, m, OCH₃, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54-3,47 (3H, m, NCH₂C₆H₄N, BzpipH-4), 3,26 (6H, m, 4H của pyrrolidin, 1H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,84 (1H, d, J 11,5 Hz, 1H của pipH-2), 2,19-2,12 (3H, m, 1H của pipH-2, H-5, H-6), 2,08-1,97 (5H, m, 4H của pyrrolidin, 1H của BzpipH-3, H-5), 2,94-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,61 (1H, 1H của pipH-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -188,4; *m/z*: 528 [M+H]⁺.

Hợp chất 353: N-((trans)-3-flo-1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,88 (1H, m, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,50 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,18 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OiPr), 7,15 (1H, m, NH), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,83 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OiPr), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,67, 4,50 (1H, m, pipH-3), 4,52 (1H, m, OCH(CH₃)₂), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,87 (3H, s, OCH₃), 3,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54, 3,47 (2H, d hệ AB, J 13,0 Hz, CH₂C₆H₄O), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,22 (2H, m, 1H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,83 (1H, d, J 11,0 Hz, 1H của pipH-2), 2,21-2,10 (3H, 1H của pipH-2, H-5, H-6), 2,02 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,76 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, m, 1H của pipH-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -188,4; *m/z*: 617 [M+H]⁺.

Hợp chất 354: N-((trans)-1-(4-xyano-3-flobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,88 (1H, m, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,57 (1H, dd, J 7,5, 6,5 Hz, 1H của C₆H₃FCN), 7,49 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,30 (1H, d, J 7,0 Hz, NH), 7,23 (2H, m, 2H của C₆H₃FCN), 6,96 (2H, d, J 9,0

Hz, 2H của $C_6H_4OCH_3$), 4,71 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,71, 4,54 (1H, m, pipH-3), 4,17 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, s, $CH_2C_6H_3FCN$), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, 2H của BzpipH-2, H-6, 1H của pipH-2, H-6), 2,80 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6), 2,33-2,17 (3H, m, pipH-2, H-3, H-6), 2,03 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,68 (1H, m, pipH-5); ^{19}F nmr ($CDCl_3$) δ -106,6, -188,5; m/z : 602 $[M+H]^+$ (phát hiện $[M+H]^+$, 602,2589, $C_{33}H_{33}F_2N_5O_4$ cần $[M+H]^+$ 602,2813).

Hợp chất 355: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(oxazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,86 (1H, d, J 1,0 Hz, 1H của oxazol), 7,61-7,26 (3H, m, 2H của C_6H_4CN , 1H của oxazol), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C_6H_4CN), 6,18 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,70 (1H, m, PhOpipH-4), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của PhOpipH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,53 (2H, s, CH_2 oxazol), 3,50 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 2,96 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,26 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,07-1,99 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpipH-3, H-5), 1,88 (1H, m, 1H của PhOpipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 516 $[M+H]^+$.

Hợp chất 356: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,71 (1H, dd, J 6,5, 2,0 Hz, 1H của thiophen), 7,58 (3H, m, pyH-3, 2H của C_6H_4CN), 7,27 (1H, dd, J 6,5, 3,5 Hz, 1H của thiophen), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C_6H_4CN), 6,56 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,70 (1H, m, PhOpipH-4), 4,05-3,91 (3H, m, pipH-4, 2H của PhOpipH-2, H-6), 3,89 (2H, s, CH_2 thiophen), 3,69 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,52 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 2,97 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,37 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpipH-3, H-5), 1,87 (1H, m, 1H của PhOpipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 531 $[M+H]^+$.

Hợp chất 357: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(dimethylcarbamoxy)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr ($CDCl_3$) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,92 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 2H của C_6H_4CN), 7,47 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C_6H_4CN), 7,40 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $C_6H_4CON(CH_3)_2$),

6,91 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 4,66 (1H, m, PhOpiH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,38 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,05 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, dd, J 10,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,20 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của PhOpiH-3, H-5), 1,87 (2H, m, 2H của PhOpiH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 358: 5-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,61 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,25 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,94 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), 7,90 (1H, m, NH), 7,89 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,95 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), 4,73 (1H, m, PhOpiH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 4,00-76 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,63 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,40 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,82 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,55 (3H, s, COCH_3), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,91 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOpiH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 359: 5-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,89 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,41 (1H, 2,5 Hz, N,O-pyH-6), 8,34 (2H, m, pyH-3, N,O-pyH-4), 7,96 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), 7,09 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,95 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$, N,O-pyH-3), 4,75 (1H, m, PhOpiH-4), 3,98 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,87 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,68 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,42 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,56 (3H, s, COCH_3), 2,04-1,93 (4H, m, PhOpiH-3, H-5); m/z : 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 360: 5-(4-(4-(dimetylcarbamoyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, s, NH), 8,69 (1H, m, pyH-6), 8,41 (1H, d, J 3,0 Hz, N,O-pyH-6), 8,35 (2H, m, pyH-3, N,O-pyH-4), 7,96 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,40 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 7,10 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,97 (1H, d, J 9,0 Hz, N,O-pyH-3), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 4,68 (1H, m, PhOpiH-4), 3,95 (1H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,89 (1H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,41

(1H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,06 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,02 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,91 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -118,5; *m/z*: 584 [M+H]⁺.

Hợp chất 361: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometyl)phenoxy)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J 9,5 Hz, pyH-4 hoặc H-5), 7,87 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,56 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CF₃), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,01 (2H, d, J 8,5 Hz, pyH-4 hoặc H-5), 7,00 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CF₃), 4,71 (1H, m, PhOipH-4), 4,03-3,94 (3H, m, pipH-4, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,86-3,78 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,55 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 2,79 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,12-1,93 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,64 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -61,6; *m/z*: 565 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 565,2567, C₃₀H₃₁F₃N₆O₂ cần [M+H]⁺ 565,2533).

Hợp chất 362: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J 9,5 Hz, pyH-4 hoặc H-5), 7,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,87 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,00 (1H, m, pyH-4 hoặc H-5), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,52 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (3H, s, OCH₃), 3,58 (1H, m, BzpipH-4), 3,55 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,28 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,79 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03-1,87 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -61,6, -114,9; *m/z*: 539 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 539,2782, C₃₁H₃₄N₆O₃ cần [M+H]⁺ 539,2765).

Hợp chất 363: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,20 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NO₂), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,44 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,97 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của C₆H₄NO₂), 6,44 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,75 (1H, heptet, J 3,0 Hz, PhOipH-3), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,92 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,56 (2H, s,

CH₂C₆H₄CN), 3,51 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,20 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,12-2,00 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,90 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 569 [M+H]⁺.

Hợp chất 364: 6-(4-(4-aminophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CD₃OD) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,33 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,80 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,70 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,67 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3), 6,84 (4H, s, C₆H₄NH₂), 4,53 (1H, m, PhOpiH-4), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₄NH₂), 4,10 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,97 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,77 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,63 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,37 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,86 (2H, dd, J 11,5, 12,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,13 (2H, m, 2H của PhOpiH-3, H-5 hoặc pipH-3, H-5), 2,04-1,73 (6H, m, 2H hoặc 4H của pipH-3, H-5, 2H hoặc 4H của PhOpiH-3, H-5); *m/z*: 539 [M+H]⁺.

Hợp chất 365: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,23 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,94 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, C₆H₄CN), 6,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 4,66 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,73 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,51 (1H, m, BzpipH-4), 3,37 (4H, m, 4H của pyrolidin), 3,21-3,13 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, pipH-2, H-6), 2,06-2,00 (7H, m, 4H của pyrolidin, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 605 [M+H]⁺.

Hợp chất 366: 6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, pyH-4), 7,63 (1H, m, pyH-3), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,39 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NHAc), 7,15 (1H, s, NHAc), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NHAc), 6,31 (1H, d, J 8,5 Hz, NHCO), 4,56 (1H, m, PhOpiH-4), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,70 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,58 (2H, s,

CH₂C₆H₄CN), 3,48-3,42 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,5, 9,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,15 (3H, s, COCH₃), 2,08-1,92 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 581 [M+H]⁺.

Hợp chất 367: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,64 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,20 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NHMs), 6,90 (2H, d, J 9,0 Hz, C₆H₄NHMs), 6,31 (1H, d, J 8,5 Hz, NHCO), 4,78 (1H, m, PhOipH-4), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,90 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,71 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,46 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,96 (3H, s, SO₂CH₃), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,06-1,94 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,85 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 617 [M+H]⁺.

Hợp chất 412: 6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,89 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,62 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,35 (2H, m, NHAc, C₆H₄NHAcH-2), 7,22 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,19 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄NHAcH-5), 6,89 (1H, m, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,85 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,66 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,29 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,60 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,69 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,48 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,41 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,86 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,15 (5H, m, NHCOCH₃, 2H của pipH-2, H-6), 2,03-1,92 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,84 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 587 [M+H]⁺.

Hợp chất 413: 6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,89 (1H, m, pyH-6), 8,10 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,56 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,54 (1H, br s, C₆H₄NHAcH-2), 7,36 (1H, s, NHAc), 7,29-7,25 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 7,18 (1H, t, J 8,5 Hz, C₆H₄NHAcH-5), 6,99 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,90 (1H, d, J 8,5 Hz,

C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,65 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,58 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,59 (1H, m, PhOipH-4), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,87 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,47 (1H, s, CH₂C₆H₄F), 3,43 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (5H, m, NHCOCH₃, 2H của pipH-2, H-6), 2,02-1,90 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,83 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,8; *m/z*: 574 [M+H]⁺.

Hợp chất 414: 6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,85 (1H, s, NH), 8,93 (1H, d, J 1,5 Hz, pyH-6), 8,45 (1H, d, J 2,5 Hz, N,O-pyH-6), 8,30 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N,O-pyH-4), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,66 (1H, s, NHAc), 7,39 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,34 (1H, br s, C₆H₄NHAcH-2), 7,17 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄NHAcH-5), 7,09-7,06 (4H, m, C₆H₄F), 6,90 (2H, m, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6, N,O-pyH-3), 6,64 (1H, d, J 8,0 Hz, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 4,56 (1H, m, PhOipH-4), 3,93-3,77 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,59 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,33 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,13 (3H, s, NHCOCH₃), 1,95-1,89 (3H, m, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,82 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -118,5; *m/z*: 570 [M+H]⁺.

Hợp chất 415: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,87 (1H, s, pyH-4 hoặc pyH-6), 8,08 (1H, s, pyH-4 hoặc pyH-6), 7,93 (2H, d, 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,64 (1H, m, 1 x NH), 4,94 (1H, m, 1 x NH), 7,72 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,05 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,56-3,41 (3H, m, BzpipH-4, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,13 (4H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, CH₂CH₂CH₂NHCO), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,71 (2H, dd, J 7,0, 6,5 Hz, CH₂CH₂CH₂NHCO), 2,20 (2H, dd, J 12,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,89 (2H, m, CH₂CH₂CH₂NHCO), 1,76 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,46 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -78,7; *m/z*: 656 [M+H]⁺.

Hợp chất 416: tert-butyl 3-(5-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-ylcarbamoyl)-2-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)propylcarbamate. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,87 (1H, s, pyH-4 hoặc H-6), 8,08 (1H, s, pyH-4 hoặc H-6), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,64 (1H, m, NH), 4,94 (1H, m, $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 4,71 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,04 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,52-3,41 (2H, m, BzpipH-4, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,17-3,08 (4H, m, 2H của BzpipH-2, H-6, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,71 (2H, dd, J 7,0, 6,5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$), 2,20 (2H, dd, J 12,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,94-1,82 (3H, m, 1H của BzpipH-3, H-5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$), 1,76 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); m/z : 724 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 624 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_4]^+$.

Hợp chất 417: N-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,86 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,05 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,49 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,57 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,29-7,24 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,00 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,85 (1H, m, NH), 4,23 (1H, m, pipH-4), 3,99 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 3,75, 3,73 (2H, 2d, hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 3,48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,46 (2H, m, 2H của piz), 3,07 (2H, t, J 12,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,49, 2,48 (2H, 2d hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,38, 2,37 (2H, 2d hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,13 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,66 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -115,4; m/z : 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 418: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(4-xyanophenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,09 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,54 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,47 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,79 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,68 (1H, m, PhOipH-4), 4,25 (1H, m, pipH-4), 3,92-3,81 (4H, m, 2H của pipH-2, H-6, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,67 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,46 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,07 (2H, t, J 12,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,14

(2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 2,03-1,94 (3H, m, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,85 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 535 $[M+H]^+$.

Hợp chất 419: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(4-(thiophen-2-cacbonyl)piperidin-1-cacbonyl)picolinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m, pyH-6), 8,24 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,93 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 7,88 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,75 (1H, dd, J 3,5, 1,0 Hz, thiophenH-3 hoặc H-5), 7,68 (1H, dd, J 5,0, 1,0 Hz, thiophenH-3 hoặc H-5), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,16 (1H, dd, J 5,0, 3,5 Hz, thiophenH-4), 4,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,78 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,18 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,81 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,87 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 542 $[M+H]^+$.

Hợp chất 420: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,73 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,57 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,46 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 6,95 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ hoặc $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 4,67 (1H, m, PhOpiH-4), 4,26 (1H, m, pipH-4), 3,93 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 3,78 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,64 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,45-3,37 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,09 (2H, t, J 12,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 3,00 (3H, s, SO_2CH_3), 2,10 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,98-1,90 (3H, m, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,84 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 588 $[M+H]^+$.

Hợp chất 421: 6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,06 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,73 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,46 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,25 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,99 (3H, m, NH, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 4,24 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 3,74, 3,73 (2H, 2d hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 3,48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,46 (2H, m, 2H của piz), 3,08 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H

của pipH-2, H-6), 3,00 (3H, s, SO₂CH₃), 2,50, 2,48 (2H, 2d hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,38, 2,36 (2H, 2d hệ AB, J 5,0 Hz, 2H của piz), 2,11 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,68 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,4; *m/z*: 581 [M+H]⁺.

Hợp chất 422: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-flophenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,63 (1H, m, pyH-6), 7,85 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,69 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,89 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,55 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 4,70 (1H, m, PhOipH-4), 4,58 (1H, m, pipH-4), 3,91 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6 hoặc PhOipH-2, H-6), 3,78-3,71 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6 hoặc PhOipH-2, H-6), 3,57-3,47 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6 hoặc PhOipH-2, H-6), 3,17 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6 hoặc PhOipH-2, H-6), 2,21-1,94 (7H, 7H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,88 (1H, m, 1H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -127,1; *m/z*: 528 [M+H]⁺.

Hợp chất 423: 6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,92 (1H, m, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,63 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,59 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,84 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,45 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, m, PhOipH-4), 4,12 (1H, m, pipH-4), 3,93-3,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6, PhOipH-2, H-6), 3,77 (3H, s, OCH₃), 3,71 (1H, m, 1H của pipH-2, H-6, PhOipH-2, H-6), 3,53-3,49 (3H, m, 3H của pipH-2, H-6, PhOipH-3, H-6), 2,85 (2H, t, J 11,5 z, 2H của pipH2, H-6), 2,15 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 2,06-1,98 (3H, m, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,87 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,74 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 540 [M+H]⁺.

Hợp chất 424: 6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,65 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,33 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄OCF₃H-5), 7,24 (2H, m, C₆H₄OCF₃H-2 và H-4 hoặc H-6), 7,10 (1H, d, J 8,5 Hz, C₆H₄OCF₃H-4 hoặc H-6), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,22 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,94 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,54 (3H, m, CH₂C₆H₄OCF₃, BzpipH-4), 3,26 (1H, m, 1H của

BzpipH-2, H-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,7; m/z : 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 425: 6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(3-metoxycarbonyl)piperidin-4-yl)nicotinamid. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,57 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,22 (1H, t, J 8,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{H-5}$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,89 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{H-2}$ và H-4 hoặc H-6), 6,80 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{H-4}$ hoặc H-6), 6,59 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, 1 x OCH_3), 3,80 (3H, s, 1 x OCH_3), 3,53 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,51 (1H, m, BzpipH-4), 3,24 (1H, ddd, J 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,91 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-2,00 (3H, m, 2H của pipH-3, H-5, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,79 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 426: N-((3S,4R)-3-fluor-1-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamid. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,89 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,10 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,53 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,09 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,97 (1H, d, J 1,0 Hz, isoxazolH-4), 4,70-4,62 (1,5H, m, 1H của BzpipH-2, H-6, 0,5H của pipH-3), 4,49 (0,5H, dt, J 5,0, 9,5 Hz, 0,5H của pipH-3), 4,12 (1H, m, pipH-4), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,84 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,64 (2H, s, $\text{CH}_2\text{isoxazol}$), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,26-2,20 (2H, m, 1H của pipH-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,11 (1H, t, J 11,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,84 (m, 1H của pipH-2), 2,41 (3H, d, J 1,0 Hz, isoxazol CH_3), 2,32 (1H, m, 1H của pipH-6), 2,27-2,18 (2H, m, 1H của pipH-2, 1H của pipH-5), 2,02 (1H, m, BzpipH-3, H-5), 1,92-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, m, 1H của pipH-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -188,6; m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 427: N-((3S,4R)-3-fluor-1-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamid. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,94

(1H, m, pyH-6), 8,16 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,59 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 6,96 (2H, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,95 (1H, s, thiazolH-4), 4,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,55 (1H, ddt, J 50,0, 5,0, 9,5 Hz, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,92 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, OCH₃), 3,71, 3,64 (2H, 2d hệ AB, J 13,0 Hz, CH₂thiazol), 3,51 (1H, m, BzpipH-4), 3,29-3,20 (2H, m, 1H của pipH-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,10 (1H, dd, J 12,5, 11,0 Hz, 1H BzpipH-2, H-6), 2,89 (1H, m, 1H của pipH-2), 2,71 (3H, s, thiazolCH₃), 2,27-2,12 (3H, m, 1H của pipH-2, 1H của pipH-5, 1H của pipH-6), 2,02 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5), 1,61 (1H, m, 1H của pipH-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -188,6; *m/z*: 581 [M+H]⁺.

Hợp chất 428: 6-(4-(4-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,58 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,38 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NHAc), 7,32 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄OCF₃H-5), 7,31 (1H, m, 1 x NH), 7,23 (2H, m, C₆H₄OCF₃H-2, H-4 hoặc H-6), 7,09 (1H, d, J 8,0 Hz, C₆H₄OCF₃H-4 hoặc H-6), 6,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄NHAc), 6,49 (1H, m, 1 x NH), 4,54 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,68 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,52 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,47-3,40 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,18 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (3H, s, NHCOCH₃), 2,04-1,90 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,80 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,7; *m/z*: 640 [M+H]⁺.

Hợp chất 429: 6-(4-(3-axetamidophenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,89 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,59 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,48 (1H, s, 1 x NH), 7,36 (1H, s, C₆H₄NHAcH-2), 7,32 (1H, m, C₆H₄NHAcH-5), 7,24-7,16 (3H, m, C₆H₄OCF₃H-2, H-4 hoặc H-6, C₆H₄NHAcH-5), 7,10 (1H, d, J 8,5 Hz, C₆H₄OCF₃H-4 hoặc H-6), 6,90 (1H, d, J 8,0 Hz, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,65 (1H, d, J 8,0 Hz, C₆H₄NHAcH-4 hoặc H-6), 6,50 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,59 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,67 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,52 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,44 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,18 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6),

2,15 (3H, s, NHCOCH₃), 2,08-1,91 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,81 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,7; *m/z*: 641 [M+H]⁺.

Hợp chất 430: 6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,81 (1H, m, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,63 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,34 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 7,15 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 6,96 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,26 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzipH-2, H-6), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,94 (1H, m, 1H của BzipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,53 (1H, m, BzipH-4), 3,51 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,25 (1H, ddd, J 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H của BzipH-2, H-6), 3,11 (1H, m, 1H của BzipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,18 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,93-1,73 (4H, m, BzipH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,9; *m/z*: 626 [M+H]⁺.

Hợp chất 431: N-(1-(4-cyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(3-(cyclopropylcarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,83 (1H, m, pyH-6), 8,05 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,56-7,52 (3H, m, 2H của C₆H₄CN, pyH-3), 7,39-3,37 (4H, m, 2H của C₆H₄CN, 1 x NH, C₆H₄NH-2), 7,13 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄NH-5), 6,79 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,58 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,26 (1H, d, J 7,5 Hz, 1 x NH), 4,55 (1H, m, PhOipH-4), 3,96 (1H, m, pipH-4), 3,82 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,61 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,42-3,35 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,76 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,99-1,82 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,78 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,54 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,43 (1H, m, cPrH-1), 1,01 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,79 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); *m/z*: 608 [M+H]⁺.

Hợp chất 432: 6-(4-(3-(cyclopropylcarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,81 (1H, m, pyH-6), 8,03 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,63 (1H, s, 1 x NH), 7,50 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,36 (1H, s, C₆H₄NH-2), 7,23-7,18 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 7,11 (1H, t, J

8,0 Hz, C₆H₄NH-5), 6,92 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,82 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,57 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,45 (1H, d, J 8,0 Hz, 1 x NH), 4,52 (1H, m, PhOipH-4), 3,94 (1H, m, pipH-4), 3,80 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,58 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,41 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,34 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,77 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,08 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,95-1,80 (5H, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,75 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,53 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,45 (1H, m, cPrH-1), 0,99 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,77 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -115,9; *m/z*: 601 [M+H]⁺.

Hợp chất 433: 6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,56 (1H, s, 1 x NH), 8,85 (1H, m, pyH-6), 8,38 (1H, d, J 2,5 Hz, N,O-pyH-6), 8,24 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N,O-pyH-4), 8,04 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,56 (1H, s, 1 x NH), 7,36 (1H, s, C₆H₄NH-2), 7,34 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,11 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄NH-5), 7,03-6,99 (4H, m, C₆H₄F), 6,86 (1H, d, J 8,5 Hz, N,O-pyH-3), 6,78 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,57 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 4,52 (1H, m, PhOipH-4), 3,87 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,74 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,52 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,27 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 1,91-1,76 (4H, m, PhOipH-3, H-5), 1,43 (1H, m, cPrH-1), 0,99 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,789 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -118,5; *m/z*: 596 [M+H]⁺.

Hợp chất 434: N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)xyclohexyl)-6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,85 (1H, m, pyH-6), 8,05 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (1H, s, 1 x NH), 7,48 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,40 (1H, s, C₆H₄NH-2), 7,11 (1H, t, J 8,0 Hz, C₆H₄NH-5), 6,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,80 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,64 (1H, d, J 8,0 Hz, 1 x NH), 6,57 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 4,54 (2H, m, cHexH-1, PhOipH-4), 4,04 (1H, m, cHexH-4), 3,83 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,77 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,58 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,35 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,04 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-6), 1,94-1,80 (4H, m, 4H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOipH-3, H-5), 1,80-1,64 (6H, m, 6H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, PhOipH-3, H-

5), 1,45 (1H, m, cPrH-1), 0,99 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,78 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); m/z : 609 $[M+H]^+$.

Hợp chất 435: 6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,82 (1H, m, pyH-6), 8,04 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,54 (1H, s, 1 x NH), 7,52 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,36 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH-2}$), 7,15 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,11 (1H, t, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH-5}$), 6,82 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH-4}$ hoặc H-6), 6,79 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,57 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH-4}$ hoặc H-6), 6,31 (1H, d, J 7,5 Hz, 1 x NH), 4,53 (1H, m, PhOipH-4), 3,93 (1H, m, pipH-4), 3,81 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,73 (3H, s, OCH_3), 3,59 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,39 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,33 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,79 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,08 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,96-1,71 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,53 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,47-1,39 (1H, m, cPrH-1), 1,00 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,77 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); m/z : 613 $[M+H]^+$.

Hợp chất 436: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylthio)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)pyridazin-3-carboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,42 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-5 hoặc H-6), 8,07 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 8,01 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-5 hoặc H-6), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,58 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCF}_3$), 7,46 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCF}_3$), 4,71 (1H, m, PhOipH-4), 4,10-4,03 (2H, m, pipH-4, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,88 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,82 (1H, ddd, J 13,0, 8,5, 4,5 Hz, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,71-3,64 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,57 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,24 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,15-1,97 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOipH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -43,8; m/z : 625 $[M+H]^+$.

Hợp chất 437: 6-(4-(4-axetylphenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)pyridazin-3-carboxamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,43 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-5 hoặc H-6), 8,07 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 8,01 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-5 hoặc H-6), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ac}$), 7,62 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,96 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ac}$), 4,78 (1H, m, PhOipH-4), 4,11-4,04 (2H, m, pipH-4, 1H của PhOipH-2, H-

6), 3,89 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,83 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,72-3,65 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,57 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,56 (3H, s, COCH₃), 2,23 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,16-2,02 (6H, m, 2H của pipH-3, H-5, PhOpiH-3, H-5), 1,67 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 568 [M+H]⁺.

Hợp chất 438: 6-(4-(3-(xyclopropancarboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,63 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,46 (2H, m, C₆H₄NH-2, 1 x NH), 7,34 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 7,19-7,14 (3H, m, 2H của C₆H₄OCF₃, C₆H₄NH-5), 6,86 (1H, d, J 8,5 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,65 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, C₆H₄NH-4 hoặc H-6), 6,23 (1H, d, J 8,0 Hz, 1 x NH), 4,61 (1H, m, PhOpiH-4), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,95-3,84 (2H, m, 2H của PhOpiH-2, H-6), 3,68 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 3,51 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,44 (1H, m, 1H của PhOpiH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,18 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05-1,92 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpiH-3, H-5), 1,84 (1H, m, 1H của PhOpiH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,49 (1H, m, cPrH-1), 1,08 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,85 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,9; *m/z*: 666 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 666,3879, C₃₅H₃₈F₃N₅O₅ cần [M+H]⁺ 666,2898).

Hợp chất 439: N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,86 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄N), 7,61 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,85 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 6,52 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄N), 6,32 (1H, m, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,49 (2H, s, CH₂C₆H₄OCH₃), 3,38, 3,35 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrolidin), 3,24 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,88 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,19 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05, 2,02 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrolidin), 1,98 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,91-1,78 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); *m/z*: 611 [M+H]⁺.

Hợp chất 440: 6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,92 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,56 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,34 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,14 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,60 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 6,52 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,88 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 3,38, 3,35 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,23 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,18 (2H, mdd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 1,98 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,92-1,76 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,63 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,9; m/z : 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 441: 6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(3-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,84 (1H, m, pyH-6), 8,05 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,80 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,49 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,25 (1H, t, J 7,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3\text{H-5}$), 7,17 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3\text{H-2, H-4}$ hoặc H-6), 7,02 (1H, d, J 8,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3\text{H-4}$ hoặc H-6), 6,54 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 6,46 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 4,64 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,95 (1H, m, pipH-4), 3,82 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,46 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 3,42 (1H, m, BzpipH-4), 3,31, 3,29 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,17 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,02 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,78 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,12 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,99-1,95 (6H, m, 4H của pyrrolidin, 2H của pipH-3, H-5), 1,86-1,72 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,57 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,7; m/z : 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 442: N-((cis)-4-(4-xyanophenoxy)cyclohexyl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,82 (1H, m, pyH-6), 7,86 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,57-7,52 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, pyH-3), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,77 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 6,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,61 (1H, br s, cHexH-1), 4,11 (1H, m, cHexH-4), 3,88 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,48 (1H, m, BzpipH-4), 3,38, 3,36 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,23 (1H, m, 1H của

BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,12-2,09 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 1,98-1,90 (2H, m, 2H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,88-1,69 (8H, 8H của cHexH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -118,6; m/z : 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 606,3158, $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$ cần $[\text{M}+\text{H}]^+$ 606,3075).

Hợp chất 443: N-(1-(3-flo-4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,59 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,08 (1H, dd, J 12,0, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FOCH}_3\text{H-2}$), 6,99 (1H, d, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FOCH}_3\text{H-6}$), 6,89 (1H, t, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FOCH}_3\text{H-5}$), 6,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 6,49 (1H, d, J 8,5 Hz, NH), 4,70 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,89 (1H, m, 1H của BzpipH-32, H-6), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,50 (1H, m, BzpipH-4), 3,43 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{FOCH}_3$), 3,38, 3,36 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,24 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,84 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,15 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05, 2,03 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 1,99 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,90-1,78 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -135,6; m/z : 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 444: 6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{COC}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,61 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,15 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 6,53 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 6,52 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của 1 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 6,33 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,00 (1H, m, pipH-4), 3,90 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,49 (1H, m, BzpipH-4), 3,43 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 3,38, 3,35 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của 1 x pyrrolidin), 3,28, 3,26 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của 1 x pyrrolidin), 3,24 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,08 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,88 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,14 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,04-1,96 (10H, m, 2H của pipH-3, H-5, 4H của 2 x pyrrolidin), 1,90-1,78 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 445: 6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)-N-(piperidin-4-yl)nicotinamit (ở dạng muối dihydroclorua của nó). ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,99 (1H, s, pyH-6), 8,75 (3H, m, NH, NH_2), 8,30 (1H, dt, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,98 (2H, d, J 9,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,65 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,04 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,50 (1H, m, BzpipH-2, H-6), 4,06 (1H, m, pipH-4), 3,83 (3H, s, OCH_3), 3,73 (1H, m, BzpipH-4), 3,60 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,33-3,17 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,06-2,98 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 1,99-1,86 (3H, m, 3H của pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5), 1,77-1,65 (3H, m, 3H của pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5), 1,60-1,49 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5, BzpipH-3, H-5); m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 446: N-(1-(4-isopropoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,83 (1H, m, pyH-6), 8,05 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,80 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,54 (1H, d, J 8,0, pyH-3), 7,13 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$), 6,76 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$), 6,46 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 6,28 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,63 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,46 (1H, heptet, J 6,0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3,94 (1H, m, pipH-4), 3,84 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,43 (1H, m, BzpipH-4), 3,39 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$), 3,31, 3,29 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,17 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,02 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,80 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,09 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 1,98, 1,96 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 1,92 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,87-1,67 (4H, m, 4H của BzpipH-3, H-5), 1,55 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); m/z : 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 447: N-(1-(4-cyano-3-flobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7,56 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,54 (1H, dd, J 8,0, 6,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCNH-H-5}$ hoặc H-6), 7,26 (1H, d, J 10,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCNH-2}$), 7,22 (1H, d, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCNH-5}$ hoặc H-6), 6,61 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 6,53 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 4,71 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,90 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,55 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 3,51 (1H, m, BzpipH-4), 3,38, 3,36 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrrolidin), 3,24 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,22 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6),

2,05, 2,03 (4H, 2d hệ AB, J 6,5 Hz, 4H của pyrolinin), 2,00 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,95-1,78 (4H, m, BzpipH-3, H-5), 1,65 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -106,9; m/z : 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 448: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropansulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m, pyH-6), 8,08 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,61 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,54 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,38 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,15 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHSO}_2$), 6,82 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHSO}_2$), 6,10 (1H, s, NHSO_2), 6,04 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,51 (1H, m, PhOpipH-4), 3,97 (1H, m, pipH-4), 3,84 (2H, m, 2H của PhOpipH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,46-3,38 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 2,76 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,36 (1H, m, cPrH-1), 2,15 (2H, dd, J 11,0, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,00-1,1,86 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOpipH-3, H-5), 1,79 (1H, m, 1H của PhOpipH-3, H-5), 1,53 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,05 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,88 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

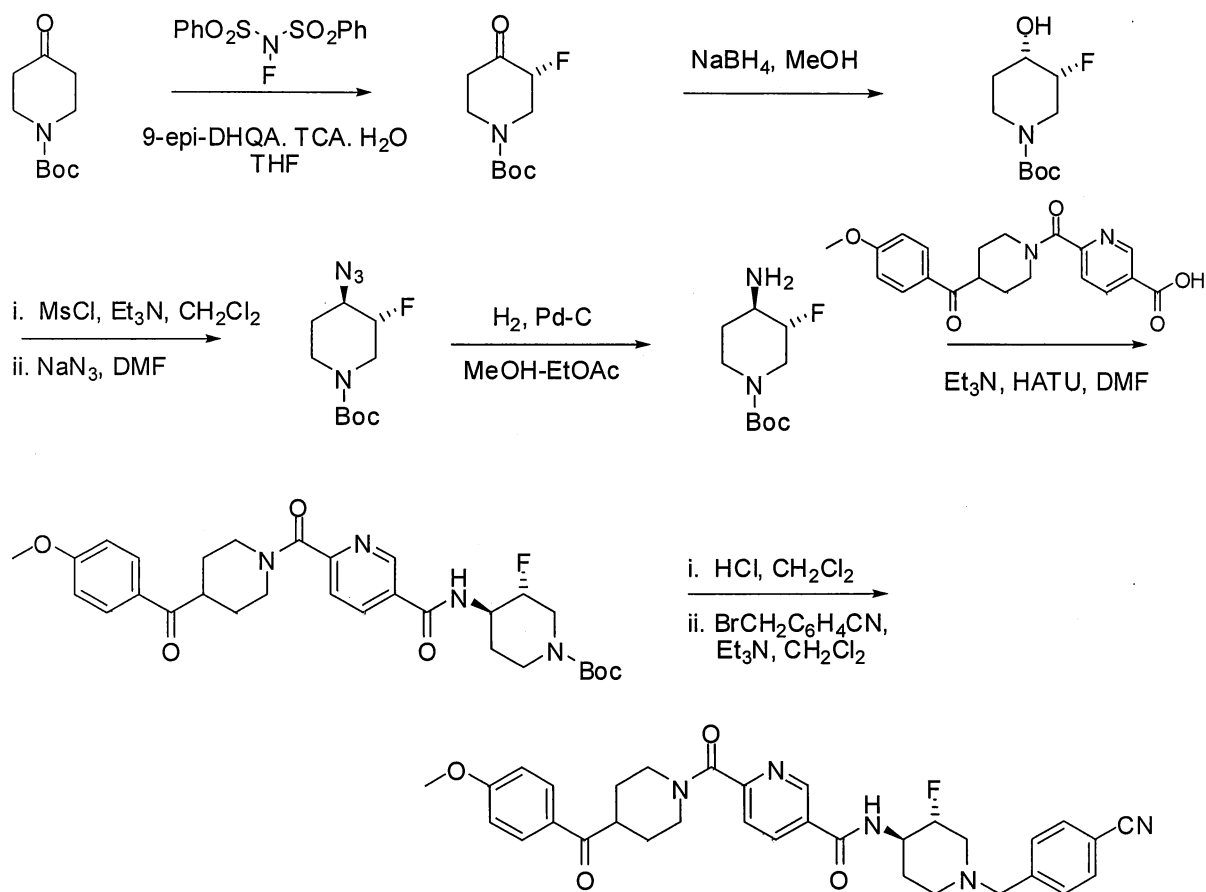
Hợp chất 449: 6-(4-(4-(xyclopropansulfonamido)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,45 (1H, s, 1 x NH), 8,95 (1H, m, pyH-6), 8,44 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,33 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,22 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHSO}_2$), 7,20-7,08 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,94 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 6,89 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHSO}_2$), 6,29 (1H, s, 1 x NH), 4,58 (1H, m, PhOpipH-4), 3,99-3,93 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,88-3,83 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 3,41-3,36 (1H, m, 1H của PhOpipH-2, H-6), 2,43 (1H, m, cPrH-1), 2,01-1,91 (3H, m, 3H của PhOpipH-3, H-5), 1,84 (1H, m, 1H của PhOpipH-3, H-5), 1,12 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 0,94 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -118,5; m/z : 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 450: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,91 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,15 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,96 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7,70 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,11 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của

C₆H₄SO₂), 6,14 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,79 (1H, m, PhOipH-4), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,94 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,75 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,57 (3H, m, 1H của PhOipH-2, H-6, CH₂C₆H₄CN), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,21 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,14-1,98 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,92 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,62 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -78,8; *m/z*: 656 [M+H]⁺.

Hợp chất 451: N-((3S,4R)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-(triflometylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,96 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄SO₂), 7,64 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,44 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,11 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄SO₂), 6,64 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,79 (1H, m, PhOipH-4), 4,56 (1H, dtd, J 50,5, 9,5, 4,5 Hz, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,99-3,87 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,71 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 4,14, 4,09 (2H, 2d hệ AB, J 7,5 Hz, CH₂C₆H₄CN), 3,54 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,18 (1H, m, 1H của pipH-2), 2,80 (1H, m, 1H của pipH-6), 2,13-2,18 (3H, m, 1H của pipH-2, 1H của pipH-5, 1H của pipH-6), 2,10 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 2,04 (2H, m, 2H của PhOipH-3, H-5), 1,91 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,63 (1H, m, 1H của pipH-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -78,8, -188,6; *m/z*: 674 [M+H]⁺.

Hợp chất 452: N-((3R,4R)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. Hợp chất 452 được tách từ hỗn hợp racemic của hợp chất 349 bằng cách sử dụng phép sắc ký không đối xứng trên cột (R, R)-Whelk-O 1 25 cm x 10 mm (silic oxit được cải biến bằng 4-(3,5-dinitrobenzamido)tetrahydrophenantren) được liên kết cộng hóa trị, có bán từ Regis Technologies. Thiết bị này là hệ HPLC bán điều chế TharSFC, và việc rửa giải được thực hiện theo cách đồng thể bằng cách sử dụng 50% MeOH với 0,1% diethylamin trong cacbon dioxid siêu tới hạn với 14ml/phút ở 30°C. Hợp chất 452 là đỉnh tách rửa sau cùng (ở khoảng 21 phút trong các điều kiện nêu trên). Số liệu quang phổ phù hợp với hợp chất 349. Hợp chất 452 được điều chế độc lập chọn lọc đối ảnh như được nêu trong sơ đồ sau:



Bước đầu tiên của quy trình điều chế theo phương pháp của Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(6), 1738-1741, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. 9-Epi-DHQA là (1R)-((2R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-metoxiquinolin-4-yl)metanamin. Sự quay quang $[\alpha]$ của (3R,4S)-tert-butyl 3-fluoro-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat là $-20,0^\circ$ (c 0,33, CH_2Cl_2); giá trị tham khảo cho hợp chất (3S,4R) tương ứng là $+21,6^\circ$. Xem WO 2010/128425.

Hợp chất 453: N-((3S,4S)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit. Hợp chất 453 được tách từ hỗn hợp racemic của hợp chất 349 bằng cách sử dụng phép sắc ký không đối xứng như nêu trên với viện dẫn về hợp chất 452. Hợp chất 452 là đỉnh tách rửa sớm (ở khoảng 20 phút trong các điều kiện nêu trên). Số liệu quang phổ phù hợp với hợp chất 349.

Hợp chất 454: N-((cis)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-carbonyl)nicotinamit ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,94 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,59 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,93 (1H, m, NH), 4,87 (0,5H, m, 0,5H của pipH-3), 4,68 (1,5H, m, 0,5H của pipH-3, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,28-

4,12 (1H, m, pipH-4), 3,91 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,64, 3,58 (2H, 2d hệ AB, J 14,0 Hz, CH₂C₆H₄CN), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,16 (2H, m, 1H của pipH-2, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,91 (1H, m, 1H của pipH-6), 2,41 (0,5H, d, J 13,0 Hz, 0,5H của pipH-2), 2,26 (1,5H, m, 0,5H của pipH-2, 1H của pipH-6), 2,10-1,98 (2H, m, 2H của pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, m, 4H của pipH-5, BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -200,8 (q, J=63 Hz); *m/z*: 584 [M+H]⁺.

Hợp chất 455: 6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 8,00 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃ hoặc C₆H₄COcPr), 7,64 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,34 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃ hoặc C₆H₄COcPr), 7,15 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃ hoặc C₆H₄COcPr), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃ hoặc C₆H₄COcPr), 6,30 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,73 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,92 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,51 (3H, m, CH₂C₆H₄OCF₃, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,86 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,62 (1H, tt, J 7,5, 4,5 Hz, cPrH-1), 2,18 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,10-1,92 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,87 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,60 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,21 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 1,00 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,2; *m/z*: 651 [M+H]⁺.

Hợp chất 456: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,91 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 8,01 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄COcPr), 7,62 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄COcPr), 6,40 (1H, d, 8,0 Hz, NH), 4,73 (1H, m, PhOipH-4), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,96-3,88 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,72 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,52 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,83 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,62 (tt, J 7,5, 4,5 Hz, cPrH-1), 2,20 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,05-1,94 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,89 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,61 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5), 1,21 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 1,01 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); *m/z*: 593 [M+H]⁺.

Hợp chất 457: 6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,63 (1H, s, NH), 8,94 (1H, m, pyH-6), 8,46 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,34 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,11 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 8,01 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$), 7,41 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,10-7,07 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,96 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$), 6,95 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 4,74 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,86 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,65 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,41 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,62 (1H, tt, J 8,0, 4,5 Hz, cPrH-1), 2,11-1,94 (3H, m, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,89 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,21 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 1,01 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -118,5; m/z : 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 458: 6-(4-(4-(xyclopropanacacbonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxymethyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 8,00 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,23 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COcPr}$), 6,85 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,38 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,73 (1H, m, PhOipH-4), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,95-3,86 (2H, m, 2H của PhOipH-2, H-6), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,71 (1H, m, PhOipH-2, H-6), 3,50 (3H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, 1H của PhOipH-2, H-6), 2,90 (2H, m, 2H của pipH-2, H-6), 2,62 (1H, tt, J 8,0, 4,5 Hz, cPrH-1), 2,20 (2H, t, J 11,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,02 (5H, m, 2H của pipH-3, H-5, 3H của PhOipH-3, H-5), 1,88 (1H, m, 1H của PhOipH-3, H-5), 1,21 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3), 1,01 (2H, m, 2H của cPrH-2, H-3); m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 459: N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,64 (1H, s, NH), 8,96 (1H, m, pyH-6), 8,52 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,44 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,23 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,06 (1H, m, N, O-pyH-3), 7,03 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 4,75 (1H, m, PhOipH-4), 4,02 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,88 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,66 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,45 (1H, m, 1H của PhOipH-2, H-6), 3,04 (3H, s, SO_2CH_3), 2,18-

1,96 (3H, m, 3H của PhO_{pip}H-3, H-5), 1,90 (1H, m, 1H của PhO_{pip}H-3, H-5); m/z : 598 $[M+H]^+$.

Hợp chất 460: N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,95 (1H, s, NH), 8,93 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,57 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,46 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,09 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,67 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,38 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,06 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,70 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,79 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 3,55 (1H, m, Bz_{pip}H-4), 3,24 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 3,16 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 2,04 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, m, 3H của Bz_{pip}H-3, H-5); m/z : 562 $[M+H]^+$.

Hợp chất 461: N-((cis)-3-flo-1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,96 (1H, m, pyH-6), 8,17 (1H, dd, J 8,0, 2,0m Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,68 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Hz, pyH-3), 7,36 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,17 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,57 (1H, d, J 9,0 Hz, NH), 4,86 (0,5H, m, 0,5H của pipH-3), 4,68 (1,5H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6, 0,5H của pipH-3), 4,33-4,15 (1H, m, pipH-4), 3,96 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,60, 3,55 (2H, 2d hệ AB, J 14,0 Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 3,52 (1H, m, Bz_{pip}H-4), 3,31-3,22 (2H, m, 1H của pipH-2, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 3,11 (1H, m, 1H của Bz_{pip}H-2, H-6), 2,95 (1H, m, 1H của pipH-6), 2,39 (0,5H, d, J 12,5 Hz, 0,5H của pipH-2), 2,24 (1,5 Hz, 0,5H của pipH-2, 1H của pipH-6), 2,05-1,97 (2H, m, 1H của pipH-5, 1H của Bz_{pip}H-3, H-5), 1,93-1,81 (4H, m, 1H của pipH-5, 3H của Bz_{pip}H-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -57,9, -200,8; m/z : 644 $[M+H]^+$.

Hợp chất 462: N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxycarbonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,98 (1H, s, NH), 8,93 (1H, m, pyH-6), 8,56 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,42 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,10 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,99 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,38 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,18 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), 7,03 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3),

6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 7,68 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH₃), 3,78 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,23 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,15 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,59 (3H, s, COCH₃), 2,03 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,92-1,81 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); *m/z*: 579 [M+H]⁺.

Hợp chất 463: N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,99 (1H, s, NH), 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,57 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,46 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,87 (1H, dt, J 6,5, 8,5 Hz, C₆H₃F₂H-6), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,34 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,22 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,05 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 7,00 (1H, m, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 6,89 (1H, ddd, J 11,0, 8,5, 2,5 Hz, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, m, BzpipH-4), 3,24-3,09 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,09 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,72 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,1, -106,5; *m/z*: 568 [M+H]⁺.

Hợp chất 464: N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,62 (1H, s, NH), 8,94 (1H, m, pyH-6), 8,41 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,11 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 8,01 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄COCH₃), 7,87 (1H, dt, J 6,5, 8,5 Hz, C₆H₃F₂H-6), 7,42 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,19 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄COCH₃), 7,04 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 6,99 (1H, m, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 6,89 (1H, ddd, J 11,0, 8,4, 2,0 Hz, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,79 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,41 (1H, m, BzpipH-4), 3,25-3,08 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,60 (3H, s, COCH₃), 2,08 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,74 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,3, -106,5; *m/z*: 585 [M+H]⁺.

Hợp chất 465: 6-(4-(4-metoxylbenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,92 (1H, s, NH), 8,94 (1H, m, pyH-6), 8,59 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,45 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,11 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,95 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃ hoặc C₆H₄SO₂CH₃), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃ hoặc

$\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,39 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,30 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,07 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,79 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, m, BzpipH-4), 3,29-3,13 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 3,07 (3H, s, SO_2CH_3), 2,03 (1H, m, 1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); m/z : 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 466: 6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(6-(4-(metylsulfonyl)phenoxy)pyridin-3-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,00 (1H, s, NH), 8,91 (1H, m, pyH-6), 8,60 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,46 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,07 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,96 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,87 (1H, dt, J 6,5, 9,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H}$ -6), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,30 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$), 7,07 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 6,99 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H}$ -3 hoặc H-5), 6,89 (1H, ddd, J 11,0, 8,5, 2,0 Hz, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{H}$ -3 hoặc H-5), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,75 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, m, BzpipH-4), 3,25-3,09 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 3,07 (3H, s, SO_2CH_3), 2,09 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,75 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -101,2, -106,5; m/z : 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 467: N-(6-(4-flophenylsulfonyl)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-metoxylbenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 10,11 (1H, s, NH), 8,98 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,63 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,20 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 8,10-8,06 (3H, m, pyH-4, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,39 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-3), 7,20 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,97 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,89 (3H, s, OCH_3), 3,76 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, m, BzpipH-4), 3,21 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,04 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,94-1,76 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -103,6; m/z : 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (phát hiện $[\text{M}+\text{H}]^+$, 603,1692, $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ cần $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603,1708).

Hợp chất 468: N-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(4-metoxylbenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,32 (1H, s, NH), 8,97 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,50 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,41 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,16 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz,

2H của C₆H₄OCH₃), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,50 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,23 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,07 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 6,96 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCH₃), 4,69 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,89 (3H, s, OCH₃), 3,85 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,55 (1H, m, BzpipH-4), 3,22-3,10 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,93-1,80 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); *m/z*: 562 [M+H]⁺.

Hợp chất 469: N-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-6-(4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,72 (1H, s, NH), 8,93 (1H, m, pyH-6), 8,54 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,44 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Hz, N, O-pyH-4), 8,10 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,88 (1H, dt, J 6,5, 9,0 Hz, C₆H₃F₂H-6), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,40 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,23 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,06 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 7,00 (1H, m, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 6,90 (1H, ddd, J 11,0, 8,5, 2,0 Hz, C₆H₃F₂H-3 hoặc H-5), 4,67 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,77 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,42 (1H, m, BzpipH-4), 3,25-3,08 (2H, m, 2H của BzpipH-2, H-6), 2,09 (1H, m, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,91-1,75 (3H, m, 3H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -101,2, -106,5; *m/z*: 568 [M+H]⁺.

Hợp chất 470: 6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-(triflometoxy)benzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,88 (1H, m, pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,89 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,63 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,34 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 7,26 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,16 (2H, d, J 7,5 Hz, 2H của C₆H₄OCF₃), 6,31 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,13 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,52 (2H, s, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,16 (1H, tt, J 12,0, 3,5 Hz, BzpipH-4), 3,04 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,87-2,75 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,17 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,79 (2H, qd, J 12,5, 4,0 Hz, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -57,9, -102,6; *m/z*: 649 [M+H]⁺.

Hợp chất 471: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,12 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,89 (dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của

C₆H₄F), 7,63 (1H, m, pyH-3), 7,61 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,45 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,27 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 6,36 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,13 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, pipH-4), 3,56 (2H, s, CH₂C₆H₄CN), 3,17 (1H, tt, J 12,0, 4,0 Hz, BzpipH-4), 3,04 (1H, t, J 12,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,85-2,74 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,20 (2H, dd, J 11,5, 9,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,11-1,95 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,80 (qd, J 12,5, 4,0 Hz, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,60 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -102,6; *m/z*: 590 [M+H]⁺.

Hợp chất 472: N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,61 (1H, s, NH), 8,92 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,49 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,42 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,11 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,89 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,69 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,27 (2H, m, 2H của C₆H₄F), 7,23 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄CN), 7,06 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 4,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,96 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,17 (1H, m, BzpipH-4), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,84 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,10 (1H, d, J 12,0 Hz, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,99 (1H, d, J 11,5 Hz, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,82 (2H, m, 2H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -102,2; *m/z*: 586 [M+H]⁺.

Hợp chất 473: N-(6-(4-axetylphenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit. ¹H nmr (CDCl₃) δ 9,31 (1H, s, NH), 8,95 (1H, m, pyH-6), 8,45 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,38 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,14 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 8,02 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄Ac), 7,89 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,49 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,27 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C₆H₄F), 7,20 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của C₆H₄Ac), 7,05 (1H, d, J 9,0 Hz, N, O-pyH-3), 4,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,01 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,17 (1H, m, BzpipH-4), 3,06 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,60 (3H, s, COCH₃), 2,10 (1H, d, J 12,5 Hz, 1H của BzpipH-3, H-5), 2,01 (1H, d, J 12,5 Hz, 1H của BzpipH-3, H-5), 1,82 (2H, qd, J 12,5, 4,0 Hz, 2H của BzpipH-3, H-5); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -102,3; *m/z*: 603 [M+H]⁺ (phát hiện [M+H]⁺, 603,1689, C₃₁H₂₇FN₄O₆S cần [M+H]⁺ 603,1708).

Hợp chất 474: 6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,13 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,91 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,66 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,29 (2H, t, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,24 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,88 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,31 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 4,85 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,16 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,02 (1H, m, pipH-4), 3,83 (3H, s, OCH_3), 3,48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,19 (1H, tt, J 12,0, 3,5 Hz, BzpipH-4), 3,07 (1H, t, J 12,0 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,90-2,77 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,17 (2H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,03 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,81 (2H, qd, J 12,5, 4,0 Hz, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,60 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -102,6; m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

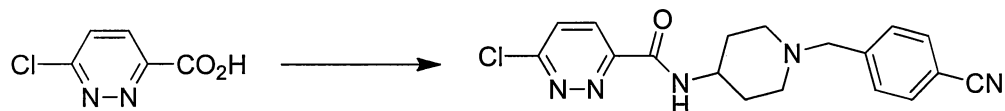
Hợp chất 475: 6-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-cacbonyl)-N-(1-(3-metoxybenzyl)piperidin-4-yl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,11 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,88 (2H, dd, J 9,0, 5,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,62 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,29-7,20 (3H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, 1H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,91-6,88 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,79 (1H, m, 1H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,35 (1H, d, J 7,5 Hz, NH), 4,83 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,12 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,03 (1H, m, pipH-4), 3,81 (3H, s, OCH_3), 3,49 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,16 (1H, tt, J 12,0, 3,5 Hz, BzpipH-4), 3,04 (1H, t, J 11,5 Hz, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,88-2,74 (3H, m, 2H của pipH-2, H-6, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,16 (2H, t, J 11,5 Hz, 2H của pipH-2, H-6), 2,01 (4H, m, 2H của pipH-3, H-5, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,78 (2H, qd, J 12,5, 4,5 Hz, 2H của BzpipH-3, H-5), 1,59 (2H, m, 2H của pipH-3, H-5); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -102,6; m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 476: N-(6-(4-xyanophenoxy)pyridin-3-yl)-6-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)nicotinamit. ^1H nmr (CDCl_3) δ 9,87 (1H, s, NH), 8,89 (1H, m, pyH-6), 8,54 (1H, d, J 2,5 Hz, N, O-pyH-6), 8,44 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz, N, O-pyH-4), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,68 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,35 (1H, d, J 7,5 Hz, pyH-3), 7,25 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,03 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,99 (1H, d, J 8,5 Hz, N, O-pyH-3), 3,83 (2H, m, 2H của piz), 3,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,42, 3,41 (2H, 2d hệ AB, J 4,5

Hz, 2H của piz), 2,55, 2,53 (2H, 2d hệ AB, J 4,5 Hz, 2H của piz), 2,40, 2,38 (2H, 2d hệ AB, J 4,5 Hz, 2H của piz); ^{19}F nmr (CDCl_3) δ -115,2; m/z : 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 491: N-(1-(4-xyanobenzyl)piperidin-4-yl)-6-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)pyridazin-3-carboxamit. Hợp chất 491 được điều chế như sau:

Bước 1

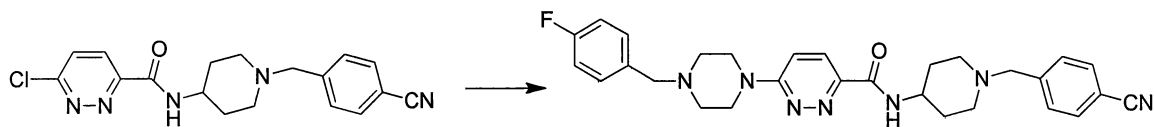


Axit 6-Clopyridazin-3-carboxylic (0,96g, 6,2mmol) được hòa tan trong diclometan (20ml) và xử lý bằng 4-amino-1-(4-xyanobenzyl)piperidin dihydroclorua (1,79g, 6,2mmol), HATU (2,37g, 6,2mmol) và DIEA (3,6ml, 3,3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, tách rửa với 2% metanol trong diclometan.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=10,0 Hz, 1H, NH), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H); m/z = 356,05 $(\text{M}+\text{H})^+$; m/z = 354,11 $(\text{M}-\text{H})^+$

Bước 2



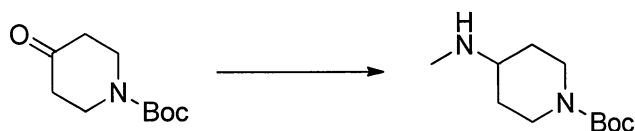
Sản phẩm từ bước 1 (109 mg, 0,306mmol) được hòa tan trong CH_3CN (3ml) và xử lý bằng 4-flobenzylpiperazin (1,2 đương lượng), tetrabutylamoni iodua (24 mg) và DBU (100 μl). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 82°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và tinh chế bằng sắc ký đĩa giấy silicagel, tách rửa với 5% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất 491. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (dd, J=9,6, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 3,97 (m, 1H),

3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); $m/z = 514,18$ ($M+H$)⁺;

Để sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất 125, 1-(4-flobenzyl)-2,2-dimethylpiperazin được điều chế. Dung dịch chứa piperazin-2-on (0,500g, 5,00mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (50ml) được thêm trityl clorua (1,533g, 5,50mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng $NaHCO_3$ (100ml) và nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 4-tritylpiperazin-2-on là bột màu trắng, bột này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H nmr ($CDCl_3$) 7,48 (6H, d, J 7,5 Hz, 6H của trityl), 7,28 (6H, m, 6H của trityl), 7,18 (3H, m, 3H của trityl), 5,95 (1H, m, NH), 3,45 (2H, br s, 2H của oxopip), 3,06 (2H, s, 2H của oxopip), 2,46 (2H, br s, 2H của oxopip). Huyền phù chứa 4-tritylpiperazin-2-on (0,405g, 1,18mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (11ml) được làm lạnh đến 0°C và 4-flobenzyl bromua (0,246g, 0,16ml, 1,30mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào, tiếp đó thêm natri hydrua (0,057g huyền phù 60% trong dầu, 1,42mmol, 1,2 đương lượng). Dimethylformamit (3ml) được thêm vào để hỗ trợ sự hòa tan. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong 14 giờ. 4-flobenzyl bromua (0,16ml, 1,1 đương lượng) và natri hydrua nữa (0,057g, 1,2 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và 60°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cho phân bố vào EtOAc (50ml) và nước (50ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (10→30% EtOAc-hexan, 0→15 phút, sau đó 30→70% EtOAc-hexan 15→25 phút) tạo ra 4-tritylpiperazin-2-on là chất rắn màu trắng (0,374g, 70%); ^1H nmr ($CDCl_3$) 7,48 (6H, d, J 7,5 Hz, 3 x 2H của C_6H_5), 7,28 (6H, t, J 7,5 Hz, 3 x 2H của C_6H_5), 7,23-7,15 (5H, m, 3 x 1H của C_6H_5 , 2H của C_6H_4F), 7,01 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của C_6H_4F), 4,78 (2H, s, $CH_2C_6H_4F$), 3,31 (2H, t, J 5,5 Hz, 2H của oxopip), 3,15 (2H, s, 2H của oxopip), 2,43 (2H, m, 2H của oxopip); m/z 451 [$M+H$]⁺. Dung dịch chứa 4-tritylpiperazin-2-on (0,165g, 0,367mmol, 1,0 đương lượng) và di-t-butylpyridin (0,097ml, 0,440mmol, 1,2 đương lượng) trong diclometan (3,5ml) được làm lạnh đến -78°C. Axit triflometansulfonic (0,074ml, 0,440mmol, 1,2 đương lượng) được thêm vào và hỗn

hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 45 phút trước khi thêm metylmagie bromua (0,79ml dung dịch 1,4M trong toluen, 1,100mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ và gia nhiệt đến 0°C trong 2 giờ trước khi tôi bằng NH_4Cl (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được cho phân bố vào NH_4Cl (50ml) và CH_2Cl_2 (70ml). Pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml) và chất hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4) trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (10 $\rightarrow$ 30% EtOAc-hexan, 5 $\rightarrow$ 18 phút) tạo ra 1-(4-flobenzyl)-2,2-dimetyl-4-tritylpiperazin (0,126g, 74%) là chất rắn màu trắng; m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Dung dịch chứa 1-(4-flobenzyl)-2,2-dimetyl-4-tritylpiperazin (0,126g, 0,272mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (3,0ml) được thêm hydro clorua (0,27ml dung dịch 4M trong dioxan, 1,086mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hydro clorua nữa (0,27ml dung dịch 4M trong dioxan, 1,086mmol, 4,0 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nghiền với Et_2O (2 x 10ml) để tạo ra 1-(4-flobenzyl)-2,2-dimetylpiperazin là chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm khô trong điều kiện chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ^1H nmr (CD_3OD) 7,62 (2H, m, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,23 (2H, t, J 8,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,53 (2H, s, 2H của piz), 3,44 (4H, m, 4H của piz), 1,68 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Quy trình điều chế các hợp chất gem-dimetyl cũng được mô tả trong Xiao, K-J.; Luo, J-M.; Ye, K-Y.; Wang, Y.; Huang, P-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3037-3040.

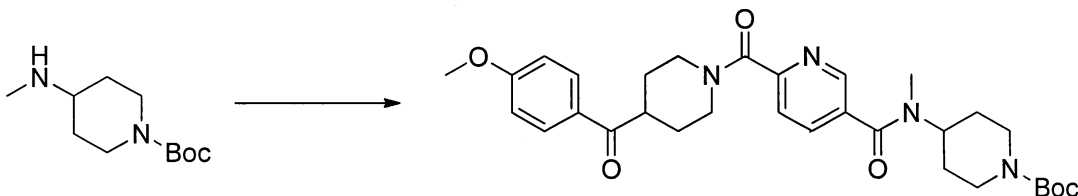
Điều chế 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-*N*-metylaminopiperidin



Dung dịch chứa 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-oxopiperidin (0,45g, 2,26mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (20ml) được thêm metylamin (2,26ml dung dịch 2M trong tetrahydrofuran, 4,52mmol, 2,0 đương lượng). Sau khi làm cân bằng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, natri triaxetoxymetane (0,72g, 3,39mmol, 1,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Muối Rochelle (20ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ trước khi thêm NaHCO_3 (50ml). Các chất hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100ml), thu gom, rửa bằng nước muối (50ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô

trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu không màu; ^1H nmr (CDCl_3) δ 4,03 (2H, m), 2,79 (2H, t, J 12,0 Hz), 2,50 (1H, tt, J 12,0, 3,0 Hz), 2,43 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,22 (2H, m); m/z : 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

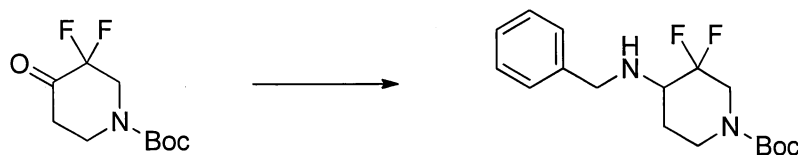
Nối 4-*N*-metylpiperidin



Hỗn hợp gồm 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-*N*-metylaminopiperidin (0,136g, 0,636mmol, 1,0 đương lượng) và axit pyridin carboxylic (0,231g, 0,636mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (6ml) được thêm triethylamin (0,13ml, 0,953mmol, 1,5 đương lượng) tiếp đó thêm HATU (0,214g, 0,636mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi cho phân bố vào EtOAc (100ml) và NaHCO_3 -nước (tỷ lệ 1:1, 100ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (100ml), nước (100ml) và nước muối (100ml) trước khi làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (0 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) tạo ra nguyên liệu được nối (0,215g, 61%) là bột màu trắng; ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,60 (1H, s, pyH-6), 7,92 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,80 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3 hoặc pyH-6), 7,67 (1H, d, J 9,0 Hz, pyH-3 hoặc pyH-4), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,63 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,23 (1H, m, pipH-4), 3,98 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,86 (3H, s, OCH_3), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,25 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 2,97 (1H, m, 1H của pipH-2, H-3, H-5, H-6), 2,82 (3H, br s, NCH_3), 2,55 (1H, m, 1H của pipH-2, H-3, H-5, H-6), 1,97 (1H, m, 1H của pipH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,92-1,66 (9H, m, 9H của pipH-2, H-3, H-5, H-6, BzpipH-3, H-5), 1,45 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 1-*tert*-butyloxycarbonyl-3,3-diflo-4-aminopiperidin

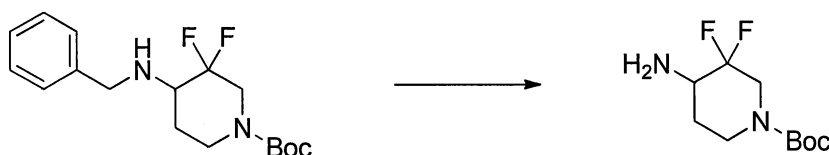
1-*tert*-butyloxycarbonyl-3,3-diflo-4-benzylaminopiperidin



Dung dịch chứa 1-*tert*-butyloxycarbonyl-3,3-diflo-4-oxopiperidin (Synthonix, 0,100g, 0,426mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (1,5ml) được thêm

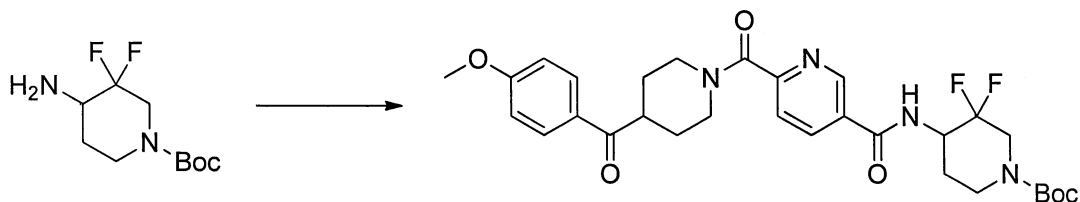
benzylamin (0,070ml, 0,638mmol, 1,5 đương lượng) tiếp đó thêm natri triaxetoxxybohydrua (0,180g, 0,851mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi thêm muối Rochelle (2ml) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho phân bố vào NaHCO₃ (50ml) và CH₂Cl₂ (50ml). Pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 50ml). Chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (30→70% EtOAc-hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,045g, 32%) là dầu không màu; ¹H nmr (CDCl₃) δ 7,33 (4H, m, 4H của C₆H₅), 7,27 (1H, m, 1H của C₆H₅), 4,02 (1H, m), 3,92 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,76 (1H, m), 3,32 (1H, ddd, J 21,5, 14,0, 4,5 Hz), 3,11 (1H, m), 2,97 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,67-1,59 (1H, m), 1,46 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹⁹F nmr (CDCl₃) δ -109,0 (dd, J 243,0, 115,5 Hz), -119,5 (d, J 251,0 Hz); m/z: 327 [M+H]⁺.

1-tert-butyloxy-3, 3-diflo-4-aminopiperidin



Paladi hydroxit (khoảng 0,030 g) được thêm dung dịch chứa benzylaminopiperidin (0,045g, 0,138mmol) trong etanol (3,0ml). Bình phản ứng này được thổi sạch bằng hydro và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro trong 2 giờ. Bình phản ứng được thổi sạch bằng nitơ và hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, tách rửa với 5% MeOH-CH₂Cl₂ (4 x 5ml). Nước lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu không màu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế;

Nối 3,3-diflo-4-aminopiperidin với axit pyridin carboxylic

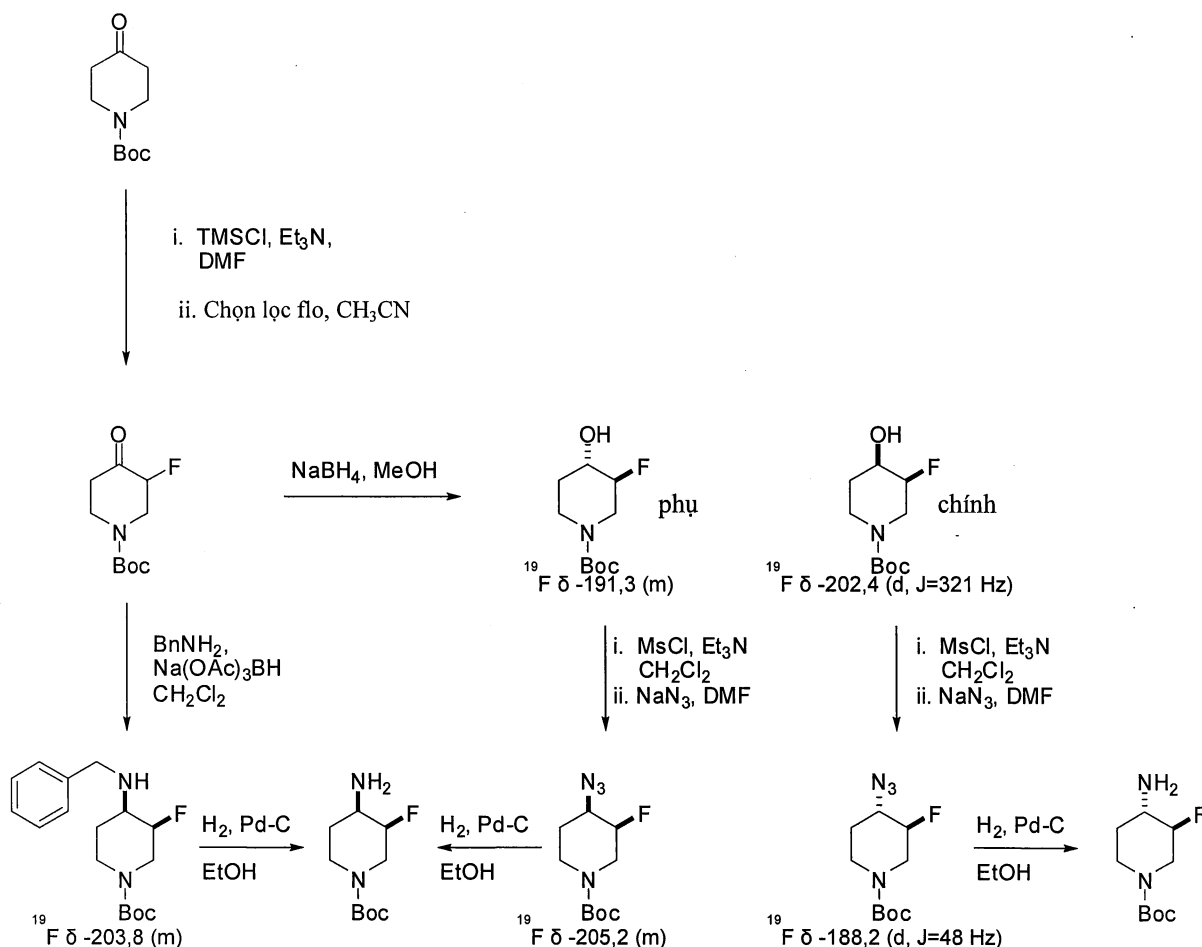


Dung dịch chứa difloaminopiperidin (0,035g, 0,148mmol, 1,0 đương lượng) và axit pyridin carboxylic (0,055g, 0,148mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (1,5ml) được thêm trietylamin (0,031ml, 0,222mmol, 1,5 đương lượng), tiếp đó thêm HATU (0,056g, 0,148mmol, 1,0 đương lượng). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trước khi cho phân bố vào EtOAc (100ml)

và NaHCO_3 -nước (tỷ lệ 1:1, 100ml). Các chất hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối (100ml), nước (100ml) và nước muối (100ml) trước khi làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. MPLC (0→10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) tạo ra diamit (0,057g, 67%) là bột màu trắng; ^1H nmr (CDCl_3) δ 8,97 (1H, s, pyH-6), 8,17 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (1H, d, J 8,5 Hz, pyH-4), 7,07 (1H, m, NH), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H của $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,66 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 4,55 (1H, m, 1H của pipH-2), 4,42 (1H, m, 1H của pipH-2), 4,19 (1H, m, pipH-4), 3,90 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,24 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H của BzpipH-2, H-6), 3,05-2,87 (2H, m, pipH-6), 2,04-1,99 (2H, m, 2H của pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,67 (4H, m, 4H của pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); m/z : 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế (cis)- và (trans)-tert-butyl 4-amino-3-floperidin-1-carboxylat

Để sử dụng trong quy trình điều chế các hợp chất nêu trên, (cis)- và (trans)-tert-butyl 4-amino-3-floperidin-1-carboxylat được điều chế như được mô tả trong sơ đồ dưới đây:



Ví dụ 2 – Làm tăng hoạt tính của AMPK

Các hợp chất được thử nghiệm về khả năng hoạt hóa AMPK của chúng bằng cách sử dụng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym. Các chất phản ứng và quy trình xác định mức hoạt hóa AMPK đã được biết rõ và kit dùng cho thử nghiệm hoạt hóa AMPK có bán trên thị trường. Các trị số EC_{50} cho quá trình hoạt hóa AMPK của các hợp chất từ 1 đến 498 được nêu trong bảng 2 dưới đây, trong đó “A” là nhỏ hơn $0,5\mu\text{M}$; “B” là $0,5\text{-}1\mu\text{M}$; “C” là $1\text{-}5\mu\text{M}$; và “D” là $5\text{-}10\mu\text{M}$; và “E” là $>10\mu\text{M}$:

Bảng 2	
Hợp chất số	AMPK 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

Bảng 2	
Hợp chất số	AMPK EC ₅₀
52	A
53	A
54	A
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

Bảng 2	
Hợp chất số	AMPK EC ₅₀
101	A
102	D
103	A
104	A
105	E
106	D
107	D
108	B
109	D
110	C
111	C
112	C
113	C
114	C
115	D
116	C
117	A
118	A
119	C
120	E
121	C
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	B
142	A
143	A
144	B
145	A
146	A
147	A
149	B

Bảng 2	
Hợp chất số	AMPK EC ₅₀
150	A
151	A
152	A
153	C
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	C
160	A
161	A
162	A
163	A
164	B
165	A
166	A
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
222	C
223	C
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A
229	C
230	B
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	C
238	C
239	C
240	A
241	A
242	A
243	A
244	D
245	A
246	A
247	A

248	A
249	A
250	A
251	A
252	B
253	B
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	D
265	C
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	E
275	A
276	A
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
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
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
442	A
443	A
444	A
445	E
446	A
447	A

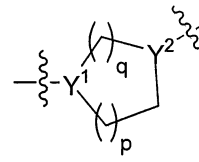
448	C
449	C
450	A
451	A
452	A
453	A
454	A
455	A
456	A
457	A
458	A
459	A
460	A
461	A
462	A
463	A
464	A
465	A
466	A
467	C
468	A
469	A
470	A
471	C
472	C
473	C
474	C
475	C
476	A
477	A
478	A
479	A
480	A
481	A
482	A
483	A
484	A
485	A
486	A
487	C
488	A
489	A
490	C
491	C
492	A
493	A
494	A
495	A
496	A
497	A

20558

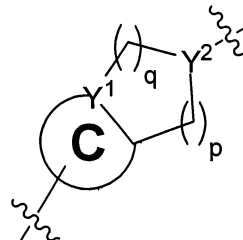
498	A

Chemical structure diagram showing a substituted piperidine derivative. The structure includes a piperidine ring with a fluorine atom (F) and a substituent R_1 on the nitrogen atom. The piperidine ring is connected via a carbonyl group ($C=O$) to a pyridine ring. The pyridine ring has substituents $(R^3)_w$ and $(R^4)_x$, and is connected to a group J . Group J is connected to a group Q , which is connected to a group A . Group A is connected to a group B , which is connected to a group $(R^5)_y$.

J là vắng mặt, -C(O)-, -NR¹³-, -NR¹³C(O)- hoặc -C(O)NR¹³-, trong đó R¹³ được chọn từ -H, -(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-(C₁-C₄ alkyl) và -C(O)O-(C₁-C₄ alkyl);



hệ vòng được ký hiệu bằng “B” là vắng mặt, arylen, heteroarylen, trong đó mỗi nhóm trong số Y^1 và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N; p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q là 1, 2, 3 hoặc 4, và tổng



của p và q là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, hoặc , trong đó Y^1 là N hoặc C và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N, hệ vòng được ký hiệu bằng “C” là arylen hoặc heteroarylen, p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, q là 1, 2, 3 hoặc 4, và tổng của p và q là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

Q là liên kết đơn, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{COOMe})-$, $-\text{CH}(\text{COOEt})-$, $-\text{C}(\text{O})-$ hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$;

hệ vòng được ký hiệu bằng “A” là heteroaryl hoặc aryl;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-L-R}^7$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-OR}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, -halogen, $-\text{N}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NO}_2$ và $-\text{CN}$; và y là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

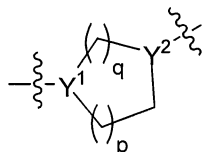
trong đó

mỗi L độc lập được chọn từ $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{S})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{S})\text{S}-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^2)\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ và $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9-$,

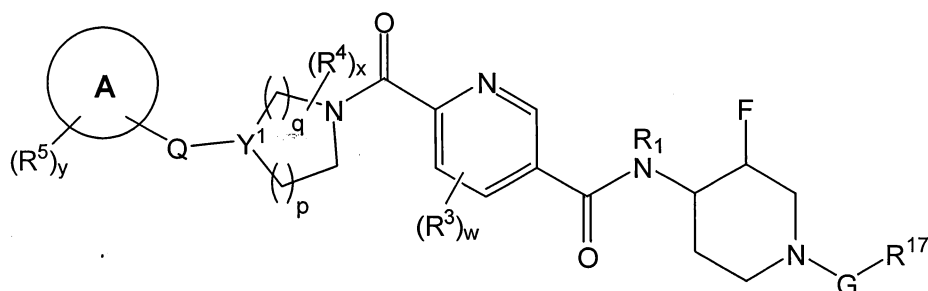
mỗi nhóm R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ haloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-L-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-NR}^9(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-O-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-C}(\text{O})\text{-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$ và $-(\text{C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-S}(\text{O})_{0-2}\text{-(C}_0\text{-C}_2 \text{ alkyl)}$, và

mỗi nhóm R⁹ độc lập được chọn từ -H, -(C₁.C₄ alkyl), -C(O)-(C₁.C₄ alkyl) và -C(O)O-(C₁.C₄ alkyl).

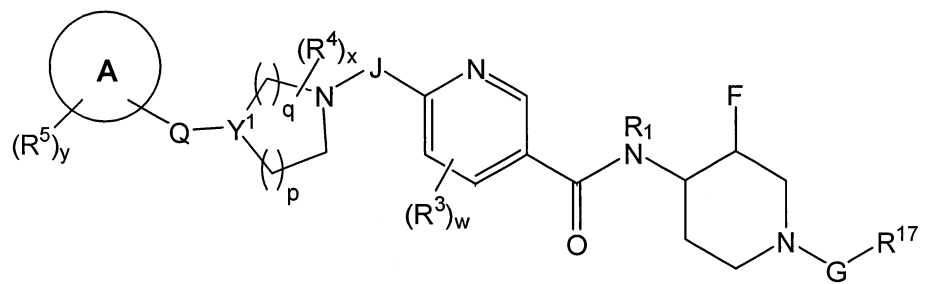
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó x là 0.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hệ vòng được ký hiệu bằng “B” là arylen hoặc heteroarylen.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hệ vòng được ký hiệu bằng “B” là



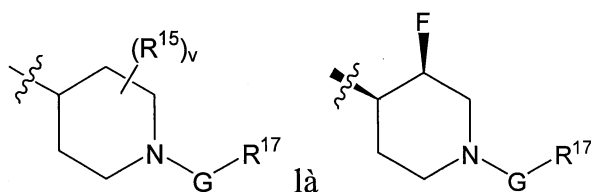
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó J là $\text{-NR}^{13}\text{-}$ hoặc $\text{-NR}^{13}\text{C(O)-}$.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó J là $\text{-C(O)NR}^{13}\text{-}$ hoặc -C(O)- .
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

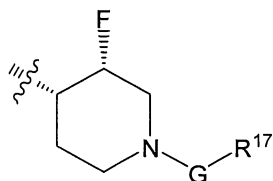
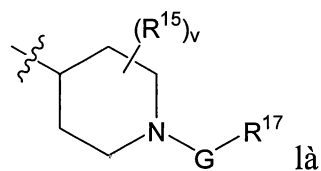


trong đó J là vòng măt, -NR¹³-, -NR¹³C(O)- hoặc -C(O)NR¹³-.

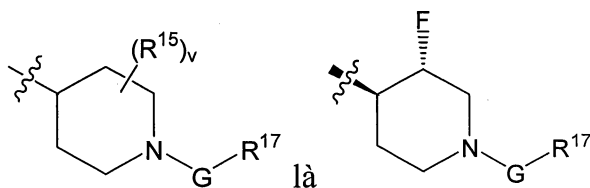


9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm

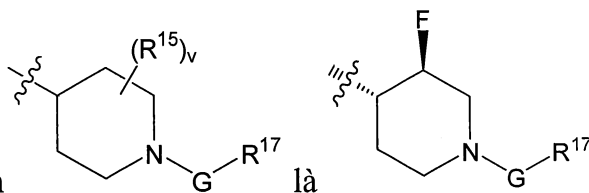
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm



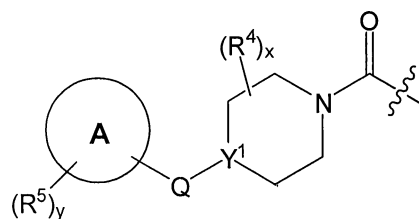
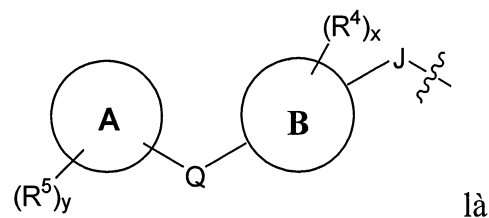
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm



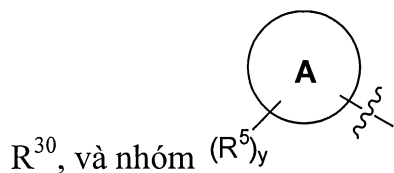
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm



13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhóm



14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó R^{17} là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm

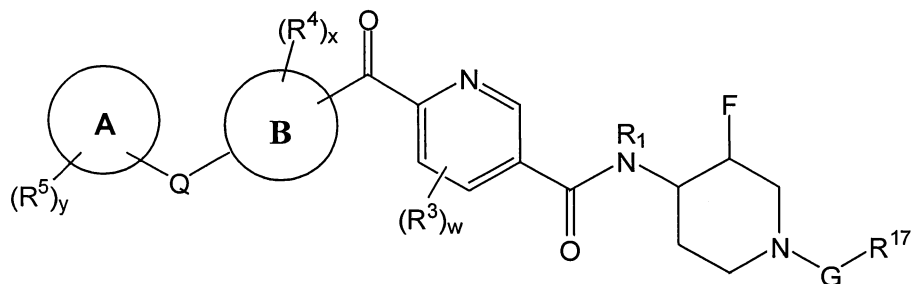


là phenyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ,

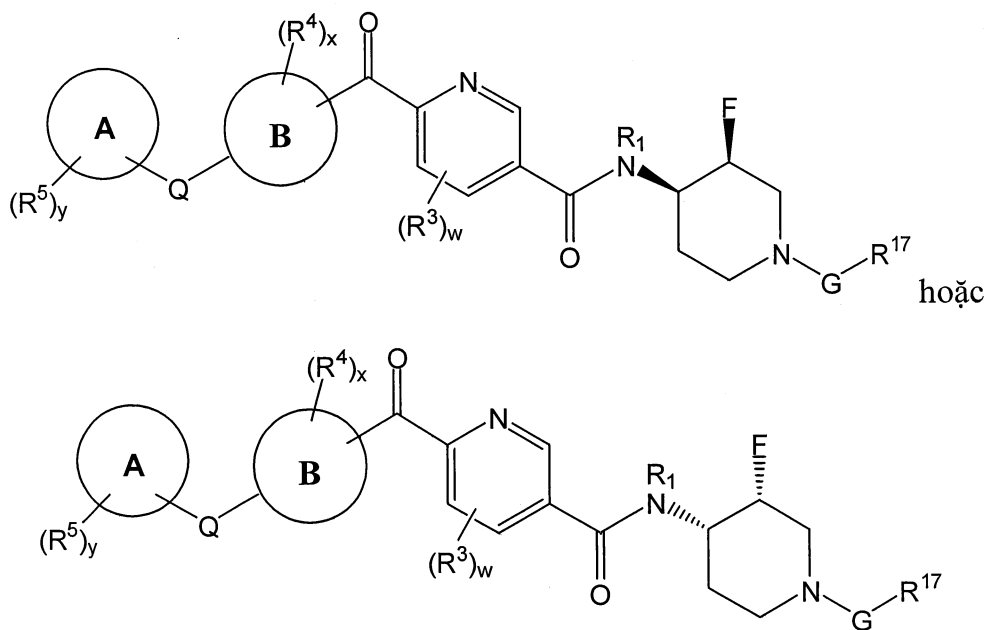
trong đó mỗi nhóm R^{30} độc lập được chọn từ halogen, $(C_1-C_6$ alkoxy) không được thế, $-(C_1-C_6$ haloalkoxy), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ alkyl không được thế), $-S(C_1-C_6$ haloalkyl), $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alkyl không được thế), $-N(C_1-C_4$

alkyl không được thế)₂, -N₃, -SF₅, -C(O)-NH₂, C(O)NH(C₁-C₄ alkyl không được thế), C(O)N(C₁-C₄ alkyl không được thế)₂, -C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆ alkyl không được thế), -(NH)₀₋₁SO₂R³³, -(NH)₀₋₁COR³³, trong đó mỗi nhóm R³³ là (C₁-C₆ alkyl không được thế) hoặc (C₁-C₆ haloalkyl).

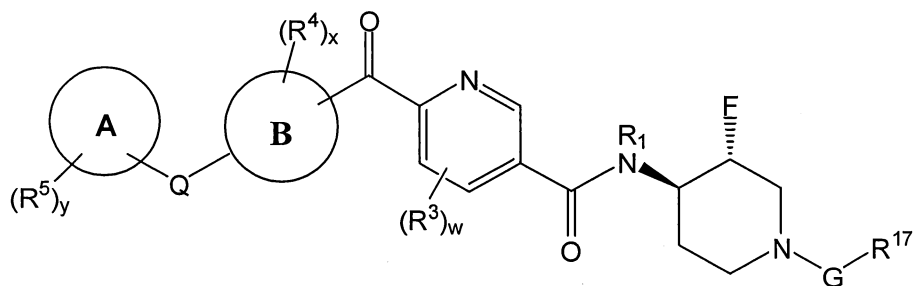
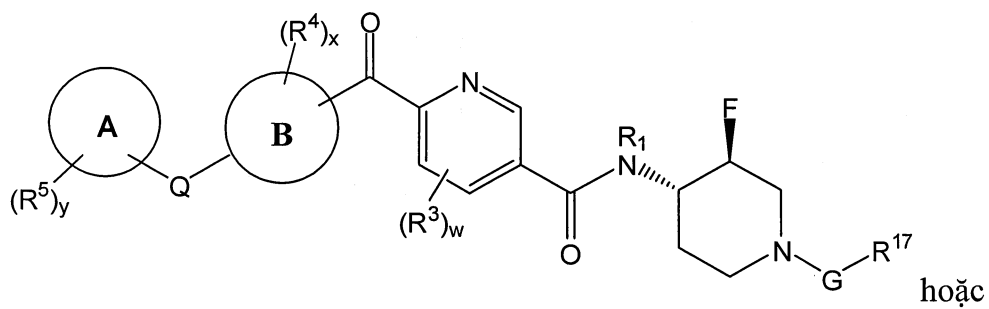
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



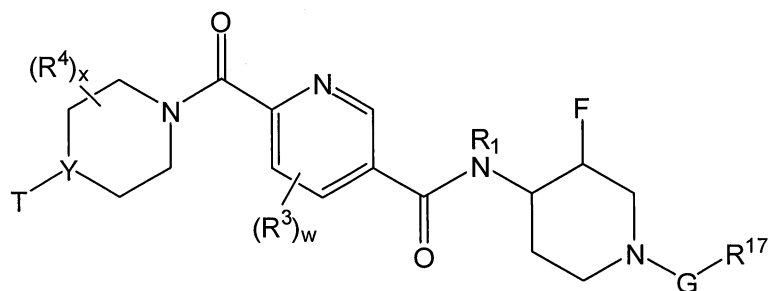
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



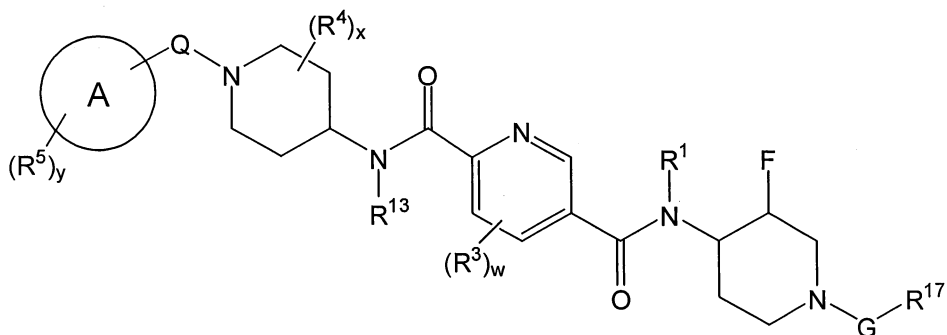
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



20. Dược phẩm chứa:

ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng; và
hợp chất theo điểm 1 hoặc muối hoặc *N*-oxit dược dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 13, trong đó:

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai nhóm R^4 tùy ý kết hợp để tạo thành oxo;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$,

R^{17} là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen $-NO_2$ và $-CN$,

trong đó mỗi nhóm R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H , $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_2 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, và hai nhóm R^4 tùy ý kết hợp để tạo thành oxo;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0.2}R^{10}$, -halogen, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$,

R^{17} là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-L-R^7$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-OR^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-C(O)R^{10}$, $-(C_0-C_3 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}R^{10}$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$, trong đó mỗi nhóm R^7 , R^8 và R^{10} độc lập được chọn từ H, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_2 \text{ haloalkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-L-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-NR^9(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-O-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$, $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$ và $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ alkyl})$.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó w là 0.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó x là 0 và w là 0.

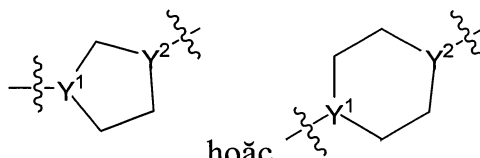
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

G là $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc $-S(O)_2-$;

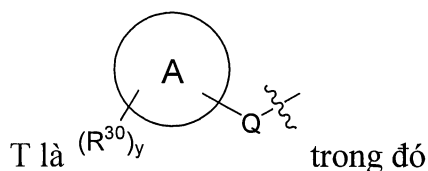
R^{17} là phenyl hoặc heteroaryl một vòng được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^{30} ; mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, pentafluoretyl, axetyl, $-NH_2$, $-OH$, metoxy, etoxy, triflometoxy, $-SO_2Me$, -halogen, $-NO_2$ và $-CN$;

w là 0 hoặc 1;

J là vắng mặt, $-C(O)-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$ hoặc $-C(O)NH-$;



hệ vòng được ký hiệu bằng “B” là hoặc , trong đó mỗi nhóm trong số Y^1 và Y^2 là N, C hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là N;



Q là liên kết đơn, $-CH_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$;

hệ vòng được ký hiệu bằng “A” là phenyl hoặc heteroaryl một vòng; và y là 0, 1, 2 hoặc 3;

trong đó

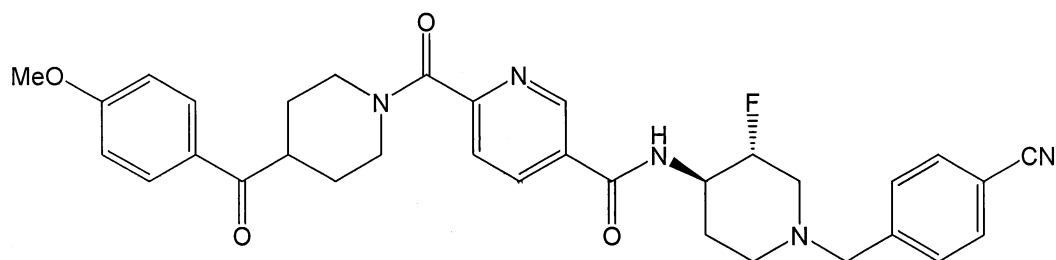
mỗi nhóm R^{30} độc lập được chọn từ halogen, (C_1 - C_6 alkoxy) không được thế, $-(C_1$ - C_6 haloalkoxy), $-SH$, $-S(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-S(C_1$ - C_6 haloalkyl), $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $-N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-N_3$, $-SF_5$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NH(C_1$ - C_4 alkyl không được thế), $C(O)N(C_1$ - C_4 alkyl không được thế) $_2$, $-C(O)OH$, $C(O)O(C_1$ - C_6 alkyl không được thế), $-(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$ và $-(NH)_{0-1}COR^{33}$, trong đó mỗi nhóm R^{33} là (C_1 - C_6 alkyl không được thế) hoặc (C_1 - C_6 haloalkyl).

26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó w là 0.

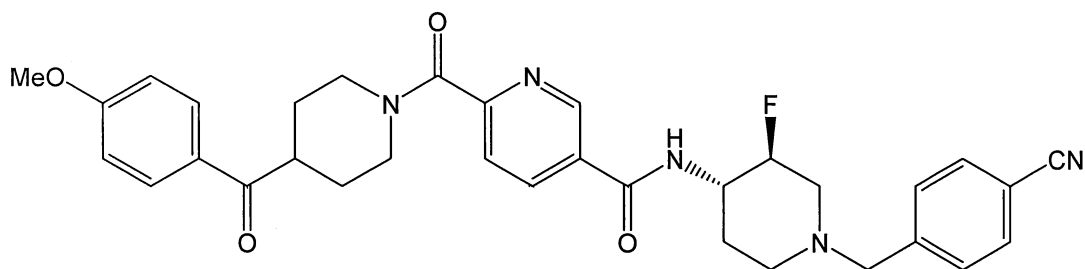
27. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^{17} là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(C_1$ - C_6 alkyl), $-(C_1$ - C_6 haloalkyl), $-(C_0$ - C_6 alkyl)- L - R^7 , $-(C_0$ - C_6 alkyl)- NR^8R^9 , $-(C_0$ - C_6 alkyl)- OR^{10} , $-(C_0$ - C_6 alkyl)- $C(O)R^{10}$, $-(C_0$ - C_6 alkyl)- $S(O)_{0-2}R^{10}$, $-halogen$, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ và $-CN$.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N -((trans)-1-(4-xyanobenzyl)-3-flopiperidin-4-yl)-6-(4-(4-metoxybenzoyl)piperidin-1-cacbonyl)nicotinamit, hoặc muối hoặc N -oxit được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này có công thức:



30. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này có công thức:



31. Dược phẩm chứa:

ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng; và

hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 28 đến 30, hoặc muối hoặc *N*-oxit được dụng của chúng.

32. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này là raxemic.

33. Hợp chất theo điểm 29 hoặc 30, trong đó hợp chất này là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.