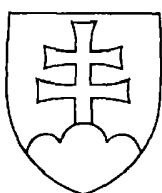


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

286-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: 14. 3. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/655 351
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 8. 9. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 8. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 8/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US01/08084
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/20485

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

C07D211/60,
C07D211/66,
C07D413/12,
C07D405/12,
C07D401/12,
C07D487/08,
C07D455/02,
C07D207/16,
C07D413/14,
A61K 31/5377,
A61P 25/28,
A61P 9/10,
A61P 19/10,
A61P 11/06

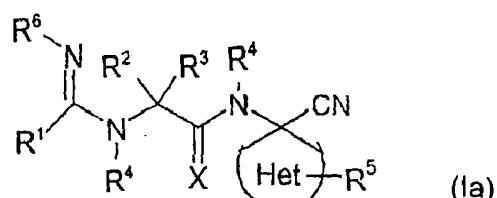
(71) Prihlasovateľ: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., Ridgefield, CT, US;

(72) Pôvodca: Bekkali Younes, Danbury, CT, US;
Hickey Eugene Richard, Danbury, CT, US;
Liu Weimin, Shelton, CT, US;
Patel Usha R., Brookfield, CT, US;
Spero Denice Mary, West Redding, CT, US;
Sun Sanxing, Danbury, CT, US;
Thomson David S., Ridgefield, CT, US;
Ward Yancey David, Sandy Hook, CT, US;
Young Erick Richard Roush, Danbury, CT, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Spiroheterocyklické nitrily, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:
Opísané sú amidino- a guanidinopeptidylové zlúčeniny všeobecného vzorca (la) aktívne ako inhibitory cysteinových proteáz, reverzibilne inhibujúce katepsín S, K, F, L a B, spôsoby prípravy týchto zlúčenín a ich použitie na výrobu liečiva na liečenie autoimunitných chorôb.



Spiroheterocyklické nitrily, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka amidino- a guanidinopeptidylových zlúčenín, ktoré sú aktívne ako inhibítory cysteinových proteáz. Tieto zlúčeniny sú reverzibilnými inhibitormi cysteinových proteáz, katepsínov S, K, F, L a B, a preto sú užitočné na liečenie autoimunitných a iných chorôb. Vynález sa tiež týka spôsobov prípravy takýchto zlúčenín a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Táto prihláška je pokračovaním US prihlášky č. 09/655 341, podanej 8. septembra 2000.

Doterajší stav techniky

Katepsín S a katepsín K sú členmi papaínovej skupiny v rámci papaínovej nadskupiny cysteinových proteáz. Papaínová skupina je najväčšou skupinou cysteinových proteáz a zahrnuje proteázy, ako sú katepsíny B, H, K, L, O a S (A. J. Barrett a ďalší, *Perspectives in Drug Discovery and Design* 6, 1, 1996). Cysteinové proteázy zohrávajú dôležitú úlohu v biológii a pri chorobách človeka, vrátane aterosklerózy, emfyzému, osteoporózy, chronických zápalov a imunitných chorôb (H. A. Chapman a ďalší, *Ann. Rev. Physiol.* 59, 63, 1997). Katepsín S zohráva kľúčovú úlohu pri regulácii prezentácie antigénov a imunity (H. A. Chapman, *Current Opinion in Immunology* 10, 93, 1998; R. J. Riese a ďalší, *J. Clin. Invest.* 101, 2351, 1998; J. Riese a ďalší, *Immunity* 4, 357, 1996). Myši s nedostatkom katepsínu S majú poškodenú degradáciu invariantného reťazca, čo vedie k zníženej prezentácii antigénu a tvorbe strednej proliferatívnej časti lymfoidného folikulu, a k zníženej citlivosti na kolagénom vyvolanú artritídu, čo naznačuje terapeutický potenciál inhibítora katepsínu S (G. Shi a ďalší, *Immunity* 10, 197, 1999; T. Y. Nakagawa a ďalší, *Immunity* 10, 207, 1999).

Špecifickosť imunitnej odpovede spočíva v spracovaní cudzieho proteínu a prezentácii antigénneho peptidu na povrchu bunky. Antigénny peptid sa prezentuje viazaný na MHC (hlavný komplex histokompatibility) triedy II, heterodimérny

glykoproteín, exprimovaný v určitých, antigén prezentujúcich bunkách hemato-poetického kmeňa, ako sú B-bunky, makrofágy a dendritické bunky. Prezentácia antigénu efektorovým bunkám, ako sú T-bunky, je zásadným krokom v rozpoznávaní cudzorodých faktorov a teda v začatí imunitnej odpovede.

Nedávno sa ukázalo, že heterodiméry MHC triedy II vnútrobunkovo asociujú s treťou molekulou označeným invariantným reťazcom. Invariantný reťazec uľahčuje transport triedy II k endozomálnemu kompartmentu a stabilizuje proteín triedy II pred zavedením antigénu. Invariantný reťazec interaguje priamo s dimérami triedy II v brázde, ktorá viaže antigén, a preto sa musí proteolyzovať a odstrániť, alebo sa antigén nemôže zaviesť alebo prezentovať. Podľa súčasných výskumov je možné, že invariantný reťazec sa selektívne proteolyzuje katepsínom S, ktorý je kompartimentalizovaný s komplexami MHC triedy II v bunke. Katepsín S degraduje invariantný reťazec na malý peptid, nazývaný CLIP, obsadzuje antigén viažucu brázdu. CLIP sa uvoľňuje z MHC triedy II interakciou MHC triedy II s HLA-DM, molekulou, ktorá je podobná MHC, čím sa uvoľní MHC triedy II, aby sa asocioval s antigénnymi peptidmi. MHC triedy II antigénové komplexy sa potom transportujú k bunkovému povrchu, aby sa vystavili T-bunkám a začali imunitnú odpoveď.

Katepsín S proteolytickou degradáciou invariantného reťazca na CLIP poskytuje zásadný krok pri vyvolávaní imunitnej odpovede. Z toho vyplýva, že inhibícia prezentácie antigénu zabránením degradácií invariantného reťazca katepsínom S by mohla poskytnúť mechanizmus imunoregulácie. Kontrola antigén-špecifických imunitných odpovedí je už dlho žiaduca ako užitočná a bezpečná terapia pre autoimunitné choroby. Takéto choroby zahrnujú Crohnovu chorobu a artrítidu, ako aj iné T-bunkami sprostredkovane imunitné odpovede (C. Janeway a P. Travers, Immuno-biology, The Immune System in Health and Disease, kapitola 12, 1996). Ďalej sa účasť katepsínu S, ktorý má špecifické účinky pre široký rozsah pH, preukázala pri rôznych iných chorobách, ktoré zahrnujú mimobunkovú proteolýzu, ako je Alzheimerova choroba (U. Muller-Ladner a ďalší, Perspectives in Drug Discovery and Design 6, 87, 1996), ateroskleróza (G. K. Sukhova a ďalší, J. Clin. Invest. 102, 576, 1998) a endometrióza (WO 9963115, 1999).

Zistilo sa, že inhibítory katepsínu S blokuje vzrast IgE titrov a eozinofilovú infiltráciu do plúc myšieho modelu plúcnej precitlivenosti, naznačujúc tak, že

katepsín S by sa mohol podieľať na astme (R. J. Riese a ďalší, *J. Clin. Investigation* 101, 2351, 1998).

Iná cysteinová proteáza, katepsín F, sa našla v makrofágoch a tiež sa podieľa na spracúvaní antigénov. Predpokladá sa, že katepsín F v stimulovaných plúcnych makrofágach a prípadne iných, antigén prezentujúcich bunkách, by mohol hrať úlohu pri zápaloch dýchacích ciest (G.-P. Shi a ďalší, *J. Exp. Med.* 191, 1177, 2000).

Zistilo sa, že katepsín K, ďalšia cysteinová proteáza, sa vysoko exprimuje v osteoklastoch a degraduje kostný kolagén a iné proteíny kostnej matrice. Ukázalo sa, že inhibítory katepsínu K inhibujú resorpciu kostí u myší. Preto katepsín K môže hrať úlohu pri osteoklastickej resorpcii kostí a inhibítory katepsínu K môžu byť užitočné pri liečení chorôb, ktoré zahrnujú resorpciu kostí, ako je napríklad osteoporóza (F. Lazner a ďalší, *Human Molecular Genetics* 8, 1839, 1999).

Cysteinové proteázy sa vyznačujú tým, že majú cysteinový zvyšok na aktívnom mieste, ktoré slúži ako nukleofil. Toto aktívne miesto obsahuje tiež histidínový zvyšok. Imidazolový kruh na histidíne slúži ako báza na generovanie tiolátového aniónu na cysteíne aktívneho miesta, čím zvyšuje jeho nukleofilnosť. Keď proteáza rozpozná substrát, amidová väzba, ktorá sa má rozštiepiť, smeruje k aktívнемu miestu, kde tiolát atakuje karbonylový uhlík, vytvorí acyl-enzýmový medziprodukt a rozštiepi amidovú väzbu, pričom uvoľní amín. Následne voda rozštiepi acyl-enzýmovú zložku, čím regeneruje enzym a uvoľní ďalší produkt štiepenia substrátu, karboxylovú kyselinu.

Inhibítory cysteinových proteáz obsahujú funkčnú skupinu, ktorá môže reverzibilne alebo nereverzibilne reagovať s cysteinom aktívneho miesta. Príklady reaktívnych funkčných skupín, ktoré boli opísané (D. Rasnick, *Perspectives in Drug Discovery and Design* 6, 47, 1996) na inhibítorech cysteinových proteáz, zahrnujú peptidyldiazometány, epoxidy, monofluóralkány a acyloxymetány, ktoré nereverzibilne alkylujú cysteinový tiol. Iné nereverzibilné inhibítory zahrnujú Michaelove akceptory, ako sú peptidylvinylestery a iné deriváty karboxylových kyselín (S. Liu a ďalší, *J. Med. Chem.* 35, 1067, 1992) a vinylsulfóny (J. T. Palmer a ďalší, *J. Med. Chem.* 38, 3193, 1995).

Reaktívne funkčné skupiny, ktoré tvoria reverzibilné komplexy s cysteínom aktívneho miesta, zahrnujú peptidylaldehydy (R. P. Hanzlik a ďalší, Biochim. Biophys. Acta 1073, 33, 1991), ktoré sú neselektívne, inhibujúce tak cysteínové a serínové proteázy, ako aj iné nukleofily. Peptidylnitrily (R. P. Hanzlik a ďalší, Biochim. Biophys. Acta 1035, 62, 1990) sú menej reaktívne než aldehydy, a preto selektívnejšie pre nukleofilnejšie cysteínové proteázy. Rôzne reaktívne ketóny sa tiež uvádzajú ako reverzibilné inhibítory cysteínových proteáz (D. Rasnick, 1996, ako bolo uvedené). Okrem reagovania s nukleofilným cysteínom aktívneho miesta môžu reaktívne ketóny reagovať s vodou, tvoriac hemiketál, ktorý môže pôsobiť ako inhibítork prechodného stavu.

Sú známe príklady inhibítordov katepsínu S. J. L. Klaus a ďalší (WO 9640737) opísali reverzibilné inhibítory cysteínových proteáz vrátane katepsínu S, ktoré obsahujú etyléndiamín. V US patente č. 5 776 718 v mene Palmer a ďalší je opisaný z najširšieho generického hľadiska proteázový inhibítork, obsahujúci cieľovú skupinu, viazanú cez reťazec z dvoch atómov uhlíka na elektrón priťahujúcu skupinu (EWG). Zlúčeniny podľa tejto prihlášky sa štruktúrne odlišujú a teda nepatria do patentu 5 776 718 a ich konkrétnne uskutočnenia majú neočakávane vyššiu aktivitu než najbližšie zlúčeniny v doterajšom stave techniky. Iné príklady inhibítordov katepsínu S uviedli E. T. Altmann a ďalší (WO 9924460, 1999), ktorí opísali dipeptidové nitrily, ktorým sa pripisuje aktivita ako inhibítorkom katepsínov B, K, L a S. Táto WO publikácia neopisuje žiadne zlúčeniny, ktoré by mali guanidino- alebo amidinoštruktúru v polohe P3.

Aj ďalšie peptidylové nitrily sa uvádzajú ako proteázové inhibítory. Napríklad tak nitrily, ako aj ketoheterocykly opísali B. A. Rowe a ďalší (US 5 714 471) ako proteázové inhibítory, užitočné pri liečení neurodegeneratívnych chorôb. Peptidylové nitrily uvádzajú B. Malcolm a ďalší (WO 9222570) ako inhibítory pikornavírusovej proteázy. B. J. Gour-Salin (Can. J. Chem. 69, 1288, 1991) a T. C. Liang (Arch. Biochim. Biophys. 252, 626, 1987) opísali peptidylnitrily ako inhibítory papaínu.

Reverzibilný inhibítork poskytuje atraktívnejšiu terapiu než nereverzibilné inhibítory. Dokonca zlúčeniny s vysokou špecifickosťou pre určitú proteázu môžu viazať necieľové enzýmy. Nereverzibilná zlúčenina by preto mohla trvalo inaktivovať

necieľový enzým, zvyšujúc pravdepodobnosť toxicity. Naviac, akékoľvek toxickej účinky, vyplývajúce z inaktivácie cieľového enzýmu, by boli reverzibilnými inhibítormi zmiernené a ľahko by sa odstránili upraveným alebo zníženým dávkovaním. Napokon, kovalentná modifikácia enzýmu nereverzibilným inhibítorm by mohla potenciálne vyvolať protilátkovú odpoveď tým, že by pôsobil ako haptén.

Vo svetle vyššie uvedeného existuje jasná potreba zlúčení, ktoré reverzibilne a selektívne inhibujú cysteinové proteázy, ako sú katepsín S a katepsín K, pre indikácie, pri ktorých tieto proteázy zhoršujú chorobu.

Preto je cieľom tohto vynálezu poskytnúť nové zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ia) a (Ib), ako sú tu opísané, ktoré reverzibilne inhibujú cysteinové proteázy katepsín S, K, F, L a B. Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť spôsoby liečenia chorôb a patologických stavov, ktoré tieto cysteinové proteázy zhoršujú, ako sú, ale neobmedzujúc sa na ne, reumatóidná artritída, skleróza multiplex, astma a osteo-poróza. Ešte ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť nové spôsoby prípravy vyššie uvedených nových zlúčení.

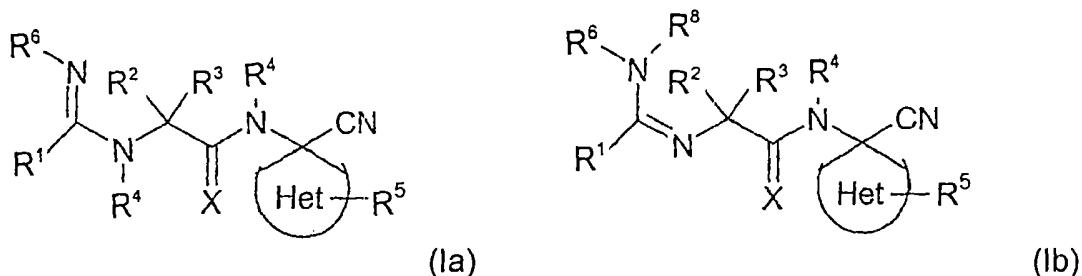
Podstata vynálezu

Navrhovaný mechanizmus pôsobenia inhibítarov cysteinových proteáz podľa vynálezu je taký, že tieto inhibítory obsahujú funkčnú skupinu, ktorá môže reagovať (reverzibilne alebo nereverzibilne) s cysteinom aktívneho miesta. Reaktívna skupina je viazaná na peptid alebo na látka podobnú peptidu, ktorú vie rozpoznať a prijať oblasť proteázy obklopujúca aktívne miesto. Povaha takejto reaktívnej skupiny, ako aj zvyšnej časti inhibítora určujú stupeň selektivity a účinnosť voči konkrétnej proteáze.

V dôsledku podobnosti aktívnych miest v cysteinových proteázach sa dá očakávať, že určitá trieda inhibítarov by mohla vykazovať aktivitu proti viac než jednej cysteinovej proteáze. Tiež sa dá očakávať, že v dôsledku štruktúrnych rozdielov medzi jednotlivými cysteinovými proteázami môžu mať rôzne zlúčeniny podľa tohto vynálezu rôzne inhibičné účinnosti proti rôznym cysteinovým proteázam. Teda pre niektoré zo zlúčení podľa tohto vynálezu sa dá tiež očakávať, že budú najúčinnejšie pri liečení chorôb, sprostredkovaných cysteinovými

proteázami, ktoré inhibujú najsilnejšie. Aktivita tu opísaných konkrétnych zlúčenín proti cysteinovým proteázam, ako sú katepsín S, K, F, L a B, sa dá určiť skríningami, opisanými v časti s názvom "Stanovenie biologických vlastností".

Podstatou vynálezu sú teda spiroheterocyklické nitrily všeobecných vzorcov Ia a Ib:



kde

Het je azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, oxepanyl, tetrahydropyranyl, tetra-hydropyranol, tetrahydrofuranol, oxetanyl, azokanyl, oxokanyl, 1,3-diazokanyl, 1,4-diazokanyl, 1,5-diazokanyl, 1,3-dioxokanyl, 1,4-dioxokanyl, 1,5-dioxokanyl, 1,3-oxazokanyl, 1,4-oxazokanyl, 1,5-oxazokanyl, 1,3-diazepanyl, 1,4-diazepanyl, 1,3-dioxepanyl, 1,4-dioxepanyl, 1,3-oxazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-tiazokanyl-1,1-dioxid, 1,2,8-tia-diazokanyl-1,1-dioxid, 1,2-tiazepanyl-1,1-dioxid, 1,2,7-tiadiazepanyl-1,1-dioxid, tetrahydrotiofenyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydro-pyridazinyl, piperazinyl, 1,4,5,6-tetra-hydropyrimidinyl, pyrazolidinyl, dihydrooxazolyl, dihydrotiazolyl, dihydroimidazolyl, izoxazolinyl, oxazolidinyl, 1,2-tiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-tiadiazinanyl-1,1-dioxid, izotiazolidinyl-1,1-dioxid, imidazolidinyl-2,4-diōn, imidazolidinyl, morfolinyl, dioxanyl, tetrahydropyridinyl, tiomorfolinyl, tiazolidinyl, dihydropyranol, ditianyl, dekahydrochinolinyl, dekahydroizochinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyl, indolinyl, oktahydrochinolizinyl, dihydroindolizinyl, oktahydro-indolizinyl, oktahydroindolyl, dekahydrochinazolinyl, dekahydrochinoxalinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinazolinyl alebo 1,2,3,4-tetra-hydrochinoxalinyl;
C6-C10 mostíkový bicyklus, kde jeden alebo viaceré uhlíkové atómy sú voliteľne nahradené heteroatómom, vybraným z N, O a S;
pričom každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R^1 je väzba, vodík, C1-10-alkyl, C1-10-alkoxy, aryloxy, C3-8-cykloalkyl, C3-8-cykloalkyloxy, aryl, benzyl, tetrahydronaftyl, indenyl, indanyl, C1-10-alkylsulfonyl-C1-10-alkyl, C3-8-cykloalkylsulfonyl-C1-10-alkyl, arylsulfonyl-C1-10-alkyl, heterocyklyl, vybraný zo zlúčenín azepanyl, azokanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, indolinyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tiopyranyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, pyrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzizoxazolyl, chinolinyl, tetrahydrochinolinyl, izochinolinyl, tetrahydroizochinolinyl, chinazolinyl, tetrahydrochinazolinyl, benzoxazolyl a chinoxaliny, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, hydroxy alebo amino; kde R^1 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a ;

R^a je väzba, C1-10-alkyl, C3-8-cykloalkyl, aryl, tetrahydronaftyl, indenyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, indolinyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, C1-10-alkoxy, C1-10-alkanoyl, C1-10-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-10-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxaliny,

alebo R^a je C1-10-alkanoylamino, aroylamino, C1-10-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom,

benzimidazolylom, benz-tiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^a je C1-10 alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-10-alkylkarbamoyl-oxy, arylkarbamoyloxy, C1-10-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-10-alkylamino-sulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benztienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino; R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b ; za predpokladu, že R^1 a R^a nemôžu byť súčasne väzbou;

R^b je C1-6 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré uhlíkové atómy sú voliteľne nahradené O, N, S(O), S(O)₂ alebo S, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný 1 až 2 oxoskupinami, -NH₂, alebo jedným alebo viacerými C1-4-alkylmi, pyrrolidinylmi, piperidinylmi, morfolinylmi, tiomorfolinylmi, piperazinylmi, indolinylmi, furanylmi, tienylmi, pyrolylmi, oxazolylmi, tiazolylmi, imidazolylmi, triazolylmi, tetrazolylmi, pyridinylmi, pyrimidinylmi, pyrazinylmi, indolylmi, benzofuranylmi, benzotienylmi, benzimidazolylmi, benzotiazolylmi, chinolinylmi, izochinolinylmi, chinazolinylmi alebo chinoxalinylmi; alebo

R^b je C3-6-cykloalkyl, aryl, aryloxy, benzyloxy, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, mono-C1-5-alkylamino, di-C1-5-alkylamino, karboxamid, amidino alebo guanidino;

R^2 je vodík alebo C1-3-alkyl;

R^3 je väzba, vodík, C1-10-alkyl, C2-10-alkylén, C3-8-cykloalkyl, aryl-C1-5-alkyl alebo aryl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je C1-10-alkyl, C3-8-cykloalkyl, aryl, indanyl, indenyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-

pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, dekahydronaftyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, indolinyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, dihydrobenzofuranyl, oktohydrobenzofuranyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benztaiazolyl, tetrahydrochinolinyl, chinolinyl, tetrahydroizochinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, C1-10-alkoxy, C1-10-alkanoyl, aroyl, C1-10-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, C1-10-alkanoyloxy, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,
alebo R^c je C1-10-alkanoylamino, aroylamino, C1-10-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,
alebo R^c je C1-10-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-10-alkylkarbamoyl-oxy, arylkarbamoyloxy, C1-10-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-10-alkylamino-sulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^c je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, amidino alebo guanidino, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je C1-5-alkyl, C3-6-cykloalkyl, aryl, aryl-C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy, aryloxy, aryl-C1-5-alkoxy, aroyl, amino, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, amidino alebo guanidino;

R² a R³ spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané, voliteľne tvoria nearomatický 5- až 7-členný cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

každý R⁴ je nezávisle vodík, hydroxy alebo C1-3-alkyl;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-10-alkyl, C1-10-alkoxy-C1-10-alkyl, C1-10-alkylamino-C1-10-alkyl, C1-10-alkyltio-C1-10-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-10-alkoxy, aryloxy, C3-8-cykloalkyl, aryl, benzyl, tetrahydronaftyl, indenyl, indanyl, C3-7-cykloalkylsulfonyl-C1-5-alkyl, arylsulfonyl-C1-5-alkyl, heterocyklyl, vybraný z pyrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, piperazinylu, indolinylu, pyranylu, tetrahydropyranylu, tiopyranylu, tetrahydrotiopyranylu, furanylu, tetrahydrofuranylu, tienylu, pyrolylu, oxazolylu, izoxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, tetrazolylu, triazolylu, pyrazolylu, indolylu, benzofuranylu, benzotienylu, benzimidazolylu, benztiazolylu, chinolinylu, tetrahydro-chinolinylu, izochinolinylu, tetrahydroizochinolinylu, chinazolinylu, tetrahydrochinazolinylu, benzoxazolylu a chinoxalinylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-10-alkanoyl, aroyl, C1-10-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-10-alkoxykarbonyl, aryl-C1-5-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R⁵ je C1-10-alkanoylamino, aroylamino, C1-10-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom,

tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benz-tiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^5 je C1-10-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-10-alkyl-karbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-10-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-10-alkylamino-sulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzo-tienylom, benzimidazolylom, benz-tiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^5 je halogén, hydroxy, oxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je C1-10-alkyl, C1-10-alkoxy-C1-10-alkyl, C1-10-alkylamino-C1-10-alkyl, C1-10-alkyltio-C1-10-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-10-alkoxy, C3-8-cykloalkyl, aryl, tetrahydronaftyl, indenyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, iridinyl, tiopyranyl, tetrahydro-tiopyranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benz-tiazolyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, C1-10-alkanoyl, aroyl, C1-10-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-10-alkoxykarbonyl, aryl-C1-3-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, carbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzo-

tienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo,

alebo R^e je C1-10-alkanoylamino, aroylamino, C1-10-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo,

alebo R^e je C1-10-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-10-alkylkarbamoyl-oxy, arylkarbamoyloxy, C1-10-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-10-alkylamino-sulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-10-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom; piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo,

alebo R^e je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f;

R^f je C1-5-alkyl, C3-6-cykloalkyl, tolysulfonyl, C1-5-alkoxy, aryl, aryloxy, benzyloxy, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino;

R⁶ je vodík, hydroxy, nitril alebo

C1-6 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené O, NH, S(O), S(O)₂ alebo S, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný 1 až 2 oxoskupinami, -NH₂, alebo jedným alebo viacerými C1-4-alkylmi, pyrolidinylmi, piperidinylmi, morfolinylmi, tiomorfolinylmi, piperazinylmi, indolinylmi, pyranylmi, tiopyranylmi, furanylmi, tienylmi, pyrolylmi, oxazolylmi, izoxazolylmi, tiazolylmi, imidazolylmi, pyridinylmi, pyrimidinylmi, pyrazinylmi,

indolylmi, benzofuranylmi, benzotienylmi, benzimidazolylmi, benztiazolylmi, chinolinylmi, izochinolinylmi, chinazolinylmi, benzoxazolylmi alebo chinoxalinyli; kde R¹ a R⁶ vo všeobecných vzorcoch Ia alebo Ib voliteľne tvoria 4- až 8-členný mono- alebo 7- až 12-členný polycyklo-heterokruhový systém, kde každý heterokruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁷; pričom každý R⁷ a R⁸ sú nezávisle:

C1-5-alkylový reťazec, voliteľne prerušený jedným alebo dvoma N, O alebo S(O)_m a voliteľne substituovaný 1 až 2 oxo, amino, hydroxy, halogénmi, C1-4-alkylmi, pyrolidinylmi, piperidinylmi, morfolinylmi, tiomorfolinylmi, piperazinylmi, indolinylmi, pyranylmi, tiopyranylmi, furanylmi, tienylmi, pyrolylmi, oxazolylmi, izoxazolylmi, tiazolylmi, imidazolylmi, pyridinylmi, pyrimidinylmi, pyrazinylmi, indolylmi, benzofuranylmi, benzotienylmi, benzimidazolylmi, benztiazolylmi, chinolinylmi, izochinolinylmi, chinazolinylmi, benzoxazolylmi alebo chinoxalinyli; aryl, aryloxy, aroyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, C1-5-alkanoyl, C1-5-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, C1-5-alkanoylamino, aroylamino, C1-5-alkyltio, aryltio-C1-5-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-5-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, C3-6-cykloalkyl a benzyloxy,

pričom každý z vyššie uvedených je voliteľne halogenovaný, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, nitril, nitro alebo NH₂C(O)-; m je 0, 1 alebo 2;

X je =O, =S alebo =N-R⁶, kde R⁶ je určený vyššie, a a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

V ďalšom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia a všeobecného vzorca Ib, ako boli opísané bezprostredne vyššie, pričom: Het je piperidinyl, pyrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, azetidinyl, azepanyl, oxepanyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydro-pyridazinyl, piperazinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, oktahydroindolizinyl, okta-hydrochinolizinyl, dekahydrochinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyl, dihydrooxazolyl, 1,2-tiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-tiadiazinanyl-1,1-dioxid, izotiazolidinyl-1,1-dioxid, imidazolidinyl, pyrazolidinyl a mostíkový bicyklus, vybraný z azabicyklo[3.2.1]oktánu, azabicyklo[2.2.1]heptánu, azabicyklo[2.2.2]oktánu, azabicyklo[3.2.2]nonánu, azabi-

cyklo[2.1.1]hexánu, azabicyklo[3.1.1]heptánu, azabicyklo[3.3.2]dekánu a 2-oxo- alebo 2-tia-5-azabicyklo[2.2.1]heptánu;

pričom každý kruh je substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, vodík, C1-7-alkyl, C1-7-alkoxy, C3-7-cykloalkyl, aryloxy, fenyl, benzyl, naftyl, tetrahydronaftyl, C1-7-alkylsulfonyl-C1-7-alkyl, C3-7-cykloalkylsulfonyl-C1-7-alkyl, arylsulfonyl-C1-7-alkyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, indolinyl, pyranyl, tiopyranyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, izoxazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoizoxazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je väzba, C1-7-alkyl, C3-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, C1-7-alkoxy, C1-7-alkanoyl, C1-7-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-7-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylo, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylo, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxaliny,

alebo R^a je C1-7-alkanoylamino, aroylamino, C1-7-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylo, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylo, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxaliny,

alebo R^a je C1-7-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-7-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-7-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-7-alkyl-

aminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanyлом, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom, alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b; R^b je C1-5-alkyl, C3-6-cykloalkyl, aryl, C1-5-alkoxy, aryloxy, benzyloxy, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino; R² je vodík alebo methyl alebo etyl;

R³ je väzba, vodík, C1-5-alkyl, C2-5-alkylén, C3-7-cykloalkyl, aryl-C1-3-alkyl alebo aryl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je C1-5-alkyl, C3-7-cykloalkyl, aryl, indanyl, indenyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, indolinyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, pyranyl, tetrahydro-pyranyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benztaiazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, C1-5-alkoxy, aryloxy, C1-5-alkanoyl, aroyl, C1-5-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, C1-5-alkanoyloxy, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanyлом, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benztaiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^c je C1-5-alkanoylamino, aroylamino, C1-5-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom,

tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo,

alebo R^c je C1-5-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-5-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-5-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-5-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, indolinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, triazolylom, tetrazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo,

alebo R^c je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, amidino alebo guanidino, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je C1-5-alkyl, C3-6-cykloalkyl, aryl, aryl-C1-4-alkyl, C1-5-alkoxy, aryloxy, aryl-C1-5-alkoxy, aroyl, halogén, hydroxy, oxo alebo kyano;

R⁴ je nezávisle vodík alebo metyl;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-8-alkyl, C1-8-alkoxy-C1-8-alkyl, C1-8-alkylamino-C1-8-alkyl, C1-8-alkyltio-C1-8-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-8-alkoxy, aryloxy, C3-7-cykloalkyl, aryl, benzyl, tetrahydronaftyl, indanyl, heterocyklyl, vybraný z pyrrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, piperazinylu, indolinylu, pyranylu, tetrahydropyranylu, tiopyranylu, tetrahydrotiopyranylu, furanylu, tetrahydrofuranylu, tienylu, oxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, tetrazolylu, triazolylu, pyrazolylu, indolylu, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, benzoxazolyl a chinoxalinylo, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-7-alkanoylu, aroylu, C1-7-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-7-alkoxykarbonylu, aryl-C1-4-alkoxykarbonylu, aryloxykarbonylu, aroyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrrolidinylom,

piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benziazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo, , alebo R⁵ je C1-7-alkanoylamino, aroylamino, C1-7-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benziazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo, alebo R⁵ je C1-7-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-7-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-7-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-7-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-7-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, pyrolylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benziazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylo, alebo R⁵ je halogén, hydroxy, oxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid, R⁵ môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e; R^e je C1-7-alkyl, C1-7-alkoxy-C1-7-alkyl, C1-7-alkylamino-C1-7-alkyl, C1-7-alkyltio-C1-7-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-7-alkoxy, C3-7-cykloalkyl, aryl, tetrahydronaftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tiopyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benziazolyl, benzoxazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxalinylo, C1-5-alkanoyl, aroyl, C1-5-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-5-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom,

tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^e je C1-5-alkanoylamino, aroylamino, C1-5-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^e je C1-5-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-5-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-5-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-5-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom, benzotiazolylom, chinolinylom, izochinolinylom, chinazolinylom alebo chinoxalinylom,

alebo R^e je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f; R^f je metyl, etyl, *terc*-butyl, tolylsulfonyl, C1-3-alkoxy, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid;

R⁶ je vodík, hydroxy, nitril alebo

C1-6 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené O, NH, S(O), S(O)₂ alebo S, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný 1 až 2 oxoskupinami, -NH₂, alebo jedným alebo viacerými C1-4-alkylmi, pyrrolidinylmi, piperidinylmi, morfolinylmi, tiomorfolinylmi, piperazinylmi, indolinylmi, pyranylmi, tiopyranylmi, furanylmi, tienylmi, pyrolylmi, oxazolylmi,

izoxazolylmi, tiazolylmi, imidazolylmi, pyridinylmi, pyrimidinylmi, pyrazinylmi, indolylmi, benzofuranylmi, benzotienylmi, benzimidazolylmi, benzotiazolylmi, chinolinylmi, izochinolinylmi, chinazolinylmi, benzoxazolylmi alebo chinoxalinylmi; R¹ a R⁶ vo všeobecnom vzorci Ia alebo Ib tvoria monocyklický, 5-, 6- alebo 7-členný aromatický alebo nearomatický heterocyklický kruh, voliteľne substituovaný R⁷; alebo bicyklický kruh, ktorý má jeden 5-, 6- alebo 7-členný aromatický alebo nearomatický heterocyklický kruh prikondenzovaný k druhému, 5- až 7-člennému aromatickému alebo nearomatickému heterocyklickému alebo karbocyklickému kruhu, pričom každý kruh je voliteľne nezávisle substituovaný jedným alebo viacerými R⁷;

R⁷ a R⁸ sú nezávisle C1-5-alkyl, C3-6-cykloalkyl, aryl, C1-5-alkoxy, aryloxy, benzyl-oxy, pričom každý z vyššie uvedených je voliteľne halogenovaný alebo R^x je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, nitril, nitro alebo NH₂C(O)-;

m je 0, 1 alebo 2 a

X je O alebo S.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxepanyl, tetrahydropyranol, tetrahydrotiopyranol, tetrahydrofuranol, oxetanyl, oktahydroindolizinyl, oktahydro-chinolizinyl alebo azabicyclo[3.2.1]oktanyl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy, C3-6-cykloalkyl, aryloxy, fenyl, benzyl, naftyl, C1-3-alkylsulfonyl-C1-3-alkyl, C3-6-cykloalkylsulfonyl-C1-3-alkyl, arylsulfonyl-C1-3-alkyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorpholinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, izoxazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je väzba, C1-3-alkyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorpholinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, C1-3-alkoxy, C1-3-alkanoyl, C1-3-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonyl,

aryloxykarbonyl, aroyloxy, carbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benziazolylom, alebo R^a je C1-3-alkanoylamino, aroylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je C1-3-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b;

R^b je C1-3-alkyl, C3-6-cykloalkyl, aryl; C1-3-alkoxy, aryloxy, benzyloxy, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino;

R² je vodík alebo methyl;

R³ je väzba, vodík, C1-5-alkyl, C2-5-alkylén, C4-6-cykloalkyl alebo aryl-C1-2-alkyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je C1-4-alkyl, C5-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, indolinyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benziazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, C1-4-alkoxy, fenoxy, naftyloxy, C1-3-alkanoyl, benzoyl, C1-3-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, C1-3-alkanoyloxy, benzoyloxy, carbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-3-alkanoylamino, benzoylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-5-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-3-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-5-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, amidino alebo guanidino, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d ;

R^d je C1-3-alkyl, C3-6-cykloalkyl, fenyl, benzyl, C1-3-alkoxy, fenoxy, fenyl-C1-3-alkoxy, benzoyl, halogén, hydroxy, oxo alebo kyano;

R^4 je vodík;

R^5 je väzba, vodík, karbonyl, C1-6-alkyl, C1-6-alkoxy-C1-6-alkyl, C1-6-alkylamino-C1-6-alkyl, C1-6-alkyltio-C1-6-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-6-alkoxy, fenoxy, naftyloxy, C3-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, benzyl, indanyl, heterocyklyl, vybraný z pyrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, piperazinylu, tetrahydropyranylu, tetrahydrotiopyranylu, furanylu, tetrahydrofurananylu, tienylu, oxazollylu, tiazollylu, imidazollylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazollylu, benzofuranylu, benzotienylu, benzimidazollylu, benzotiazollylu, chinolinylu, izochinolinylu a benzoxazollylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-3-alkanoylu, benzoylu, naftoylu, C1-4-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-4-alkoxykarbonylu, aryl-C1-2-alkoxykarbonylu, fenoxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazollylom, tiazollylom, imidazollylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^5 je C1-4-alkanoylamino, aroylamino, C1-4-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylom, naftylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazollylom, tiazollylom, imidazollylom, pyridinylom,

pyrimidinylom, pyrazinylom, indolylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom alebo benziazolylom,

alebo R⁵ je C1-4-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-4-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-4-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-4-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benziazolylom,

alebo R⁵ je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid, R⁵ môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e;

R^e je C1-4-alkyl, C1-4-alkoxy, C3-7-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydro-pyranyl, tetrahydrofuranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzimidazolyl, benziazolyl, benzoxazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, C1-4-alkanoyl, aroyl, C1-4-alkanoyloxy, feroxy, naftyloxy, benzyloxy, C1-4-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benziazolylom,

alebo R^e je C1-4-alkanoylamino, benzoylamino, C1-4-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benziazolylom,

alebo R^e je C1-4-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-4-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-4-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-4-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom,

piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, furanylom, tienylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f ;

R^f je metyl, etyl, *terc*-butyl, tolylsulfonyl, metoxy, cyklopropyl, fenyl, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R^1 a R^6 vo všeobecnom vzorci la alebo Ib voliteľne tvoria monocyklický 5- alebo 6-členný aromatický alebo nearomatický heterocyklický kruh, voliteľne substituovaný R^7 ;

alebo bicyklický kruh, ktorý má jeden 5-, 6- alebo 7-členný aromatický alebo nearomatický heterocyklický kruh prikondenzovaný k druhému, 5- až 6-člennému aromatickému alebo nearomatickému heterocyklickému alebo karbocyklickému kruhu, pričom každý kruh je voliteľne nezávisle substituovaný jedným alebo viacerými R^7 ;

R^7 a R^8 sú nezávisle C1-4-alkyl, C5-6-cykloalkyl, C1-4-alkoxy, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, nitril, nitro alebo $NH_2C(O)-$;

a

X je O.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecných vzorcov la a Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxepanyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl alebo tetrahydrotiopyranyl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^5 ;

R^1 je väzba, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy, C3-6-cykloalkyl, aryloxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benztietyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R^1 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a ;

R^a je väzba, C1-3-alkyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tienyl, imidazolyl, C1-3-alkoxy, C1-3-alkanoyl, C1-3-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl,

aroxyloxy, carbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je C1-3-alkanoylamino, aroylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je C1-3-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b; R^b je methyl, etyl, n-propyl, izopropyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenylo, metoxy, etoxy, n-propoxy, izoproxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, jód, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid;

R² je vodík;

R³ je väzba, C1-3-alkyl, C2-4-alkylén, C5-6-cykloalkyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je C1-3-alkyl, C5-6-cykloalkyl, fenylo, naftyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, furanyl, tetrahydropyranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, C1-3-alkoxy, fenoxy, naftyloxy, C1-2-alkanoyl, benzoyl, C1-2-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, C1-2-alkanoyloxy, benzoyloxy, carbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-2-alkanoylamino, benzoylamino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný

na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom alebo fenylom,

alebo R^c je halogén, hydroxy, oxo, karboxy alebo kyano, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je methyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, benzoyl, fluór, chlór, oxo alebo kyano;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy-C1-5-alkyl, C1-5-alkylamino-C1-5-alkyl, C1-5-alkyltio-C1-5-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-5-alkoxy, fenoxy, C3-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, benzyl, indanyl, heterocykyl, vybraný z pyrrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, piperazinylu, tetrahydropyranylu, oxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, benzimidazolylu a benzotiazolylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-3-alkanoylu, benzoylu, naftoylu, C1-3-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, fenoxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R⁵ je C1-3-alkanoylamino, aroylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R⁵ je C1-3-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom,

morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom, alebo R⁵ je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid, R⁵ môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e;

R^e je C1-3-alkyl, C1-3-alkoxy, C3-7-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, indolyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, C1-3-alkanoyl, aroyl, C1-3-alkanoyloxy, fenoxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonyl, fenoxy-karbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je C1-3-alkanoylamino, benzoylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je C1-3-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f;

a

R^f je metyl, fenyl, tolylsulfonyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R¹ a R⁶ vo všeobecnom vzorci Ia alebo vo všeobecnom vzorci Ib tvoria bicyklický kruh, ktorý má jeden 5- alebo 6-členný aromatický alebo nearomatický hetero-

cyklický kruh prikondenzovaný k druhému 5- až 6-člennému heteroarylovému, heterocyklickému alebo fenylovému kruhu;

pričom každý kruh je voliteľne nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma R⁷.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, azepanyl alebo tetrahydropyranil, pričom každý kruh je substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, metyl, etyl, izopropyl, metoxy, etoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenoxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je väzba, metyl, etyl, cyklopropyl, fenyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tienyl, imidazolyl, metoxy, acetyl, acetoxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, benzyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenyrom, alebo R^a je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenyrom,

alebo R^a je metoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenyrom,

alebo R^a je fluór, chlór, bróm, jód, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b; R^b je metyl, cyklopropyl, fenyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R³ je väzba, C1-3-alkyl, C2-4-alkylén, C5-6-cykloalkyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, C5-6-cykloalkyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, metoxy, etoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxy-

karbonyl, fenoxykarbonyl, acetoxy, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo arylom, alebo R^c je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo arylom,

alebo R^c je metoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^c je fluór, chlór alebo oxo, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je methyl, cyklopropyl, fenyl, metoxy, fluór, chlór alebo oxo;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-4-alkyl, C1-4-alkoxy-C1-4-alkyl, C1-4-alkylarnino-C1-4-alkyl, C1-4-alkyltio-C1-4-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón; C1-4-alkoxy, fenoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, benzyl, indanyl, heterocyklyl, vybraný z pyrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, piperazinylu, tetrahydropyranylu, oxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, benzimidazolylu a benzotiazolylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-2-alkanoylu, benzoylu, naftoylu, C1-2-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-2-alkoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, fenoxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylo, tiazolylo, imidazolylo, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylo alebo benzotiazolylo,

alebo R⁵ je C1-2-alkanoylarnino, benzoylarnino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylo, tiazolylo, imidazolylo, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylo alebo benzotiazolylo,

alebo R^5 je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, fenykarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fensulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fensulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^5 je fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je C1-3-alkyl, C1-2-alkoxy, C3-6-cykloalkyl, fenzyl, naftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, indolyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, C1-2-alkanoyl, aroyl, C1-2-alkanoyloxy, fenoxy, benzyloxy, C1-2-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je C1-2-alkanoylamino, benzoylamino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, fenykarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fensulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fensulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f ;

R^f je metyl, fenzyl, tolylsulfonyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, a

R^1 a R^6 vo všeobecnom vzorci Ia alebo vo všeobecnom vzorci Ib tvoria bicyklický kruh, ktorý má jeden 5- alebo 6-členný aromatický alebo nearomatický heterocyklický kruh, prikondenzovaný k fenylovému kruhu; príčom každý kruh je voliteľne nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma R^7 .

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidín-4-yl, piperidín-3-yl, pyrrolidín-3-yl, azetidín-3-yl, azepán-4-yl alebo tetrahydropyrán-4-yl, príčom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^5 ;

R^1 je väzba, metyl, etyl, izopropyl, metoxy, cyklopropyl, cyklohexyl, fenoxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl alebo amino; kde R^1 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a ;

R^a je metyl, fenyl, tienyl, metoxy, acetyl, acetoxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je acetylarnino, metyltio, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je metoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenykarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid;

R^3 je väzba, metyl, etyl, *n*-propyl, propenyl, butenyl, izobutenyl, cyklohexyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, cyklohexyl, cyklopentyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]-hexanyl, bicyklo[1.1.1]pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronafty, metoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, acetoxy, benzoyloxy, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fluór, chlór alebo oxo;

R^5 je väzba, vodík, karbonyl, C1-4-alkyl, C1-2-alkoxy-C1-2-alkyl, C1-2-alkylamino-C1-2-alkyl, C1-2-alkyltio-C1-2-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-2-alkoxy, fenoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, heterocykyl, vybraný z pyrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tetrahydro-pyranylu, pyridinylu a pyrimidinylu, heterocyklyoxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, acetylu, benzoylu, acyloxy, benzyloxy, metoxykarbonylu, etoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, methylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je methyl, metoxy, etoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, indanyl, piperidinyl, morfolinyl, indolyl, tienyl, pyridinyl, acetyl, benzoyl, acyloxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom, alebo R^e je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

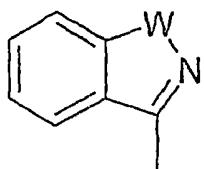
alebo R^e je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, methylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^e je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f ;

a

R^f je methyl, fenyl, tolylsulfonyl, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór alebo oxo;

R^1 a R^6 vo všeobecnom vzorci Ia alebo vo všeobecnom vzorci Ib tvoria bicyklický kruh



kde W je $-S(O)_n-$, $-O-C(O)-$ alebo $-N-C(O)-$, n je 0, 1 alebo 2, a kde každý kruh je voliteľne nezávisle substituovaný jedným alebo dvoma R^7 .

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyšie, a v ktorých:

Het je piperidín-4-yl, piperidín-3-yl, pyrrolidín-3-yl, azetidín-3-yl alebo tetrahydro-pyrán-4-yl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^5 ;

R^1 je izopropyl, benzyloxy, cyklohexyl, fenyl, 4-(acetylamino)fenyl, 4-(metánsulfonylamino)fenyl, 4-methoxyfenyl, 3-fenoxyfenyl, 4-chlórfenyl, 4-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 2-fluór-4-chlórfenyl, naftyl, tienylmetyl, piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, 5-chlórtienyl, pyridín-4-yl, pyrazinyl, methylamino, etylamino, dimethylamino alebo diethylamino;

R^3 je etyl, *n*-propyl, propenyl, butenyl, izobutenyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je methyl, cyklohexyl, cyklopentyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, methoxy, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fluór alebo chlór;

R^5 je väzba, karbonyl, methyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *terc*-butyl, izopropyl, izobutyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl, acetyl, benzoyl, etoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, methylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, methylamino, dimethylamino, fluór, oxo alebo karboxy, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je methyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, indanyl, tienyl, 5-metyltienyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, piperidinyl, pyridinyl, indolyl, 1-(tolylsulfonyl)-indolyl, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, fenylom alebo benzylom,

alebo R^e je hydroxy, fluór, chlór, oxo, dimethylamino alebo trifluórmetyl;

a

n je 2.

V ďalšom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané z najširšieho generického pohľadu vyššie, a v ktorých:

R¹ a R⁶ zostanú acyklické,

Het je piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxepanyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl alebo tetrahydrotiopyranyl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy, C3-6-cykloalkyl, aryloxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benztienvyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je väzba, C1-3-alkyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tienyl, imidazolyl, C1-3-alkoxy, C1-3-alkanoyl, C1-3-alkanoyloxy, aryloxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aroyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je C1-3-alkanoylamino, aroylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, aryltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je C1-3-alkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, C1-3-alkyl-

aminosulfonyl, arylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, arylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b; R^b je methyl, etyl, n-propyl, izopropyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, metoxy, etoxy, n-propoxy, izoproxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, jód, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid;

R² je vodík;

R³ je väzba, C1-3-alkyl, C2-4-alkylén, C5-6-cykloalkyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je C1-3-alkyl, C5-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, furanyl, tetrahydropyranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, C1-3-alkoxy, fenoxy, naftyloxy, C1-2-alkanoyl, benzoyl, C1-2-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, C1-2-alkanoyloxy, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-2-alkanoylamino, benzoylamino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom alebo arylom,

alebo R^c je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, arylkarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom alebo fenylom,

alebo R^c je halogén, hydroxy, oxo, karboxy alebo kyano, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je methyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, benzoyl, fluór, chlór, oxo alebo kyano;

R⁴ je vodík;

R^5 je väzba, vodík, karbonyl, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy-C1-5-alkyl, C1-5-alkylamino-C1-5-alkyl, C1-5-alkyltio-C1-5-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-5-alkoxy, fenoxy, C3-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, benzyl, indanyl, heterocyklyl, vybraný z pyrrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, piperazinylu, tetrahydropyranylu, oxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, benzimidazolylu a benzotiazolylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-3-alkanoylu, benzoylu, naftoylu, C1-3-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, fenoxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^5 je C1-3-alkanoylamino, aroylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzofuranylom, benzotienylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^5 je C1-3-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^5 je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je C1-3-alkyl, C1-3-alkoxy, C3-7-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, indolyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, C1-3-alkanoyl, aroyl, C1-3-alkanoyloxy, fenoxy, benzyloxy, C1-3-alkoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom,

piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je C1-3-alkanoylamino, benzoylamino, C1-3-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-3-alkylom, fenylo, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je C1-3-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-3-alkylkarbamoyloxy, fenzylkarbamoyloxy, C1-3-alkylsulfonylamino, fenzylsulfonylamino, C1-3-alkylaminosulfonyl, fenzylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-3-alkylom, fenylo, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R^e je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f;

R^f je metyl, fenyl, tolylsulfonyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R⁶ je

hydroxy, nitril alebo

C1-5 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené O, NH alebo S(O)₂, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný 1 až 2 oxoskupinami, -NH₂, jedným alebo viacerými C1-4-alkylmi, pyrrolidinylmi, piperidinylmi, morfolinylmi, tiomorfolinylmi, piperazinylmi, indolinylmi, pyranylmi, tiopyranylmi, furanylmi, tienylmi, pyrolylmi, oxazolylmi, izoxazolylmi, tiazolylmi, imidazolylmi, pyridinylmi, pyrimidinylmi, pyrazinylmi, indolylmi, benzofuranylmi, benzotienylmi, benzimidazolylmi, benzotiazolylmi, chinolinylmi, izochinolinylmi, chinazolinylmi, benzoxazolylmi alebo chinoxalinylmi;

a

X je O.

V inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

R¹ je väzba, metyl, etyl, izopropyl, metoxy, etoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenoxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je väzba, metyl, etyl, cyklopropyl, fenyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tienyl, imidazolyl, metoxy, acetyl, acetoxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, benzyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^a je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^a je metoxykarbonylarnino; fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenzylsulfonylarnino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je fluór, chlór, bróm, jód, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b;

R^b je metyl, cyklopropyl, fenyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R³ je väzba, C1-3-alkyl, C2-4-alkylén, C5-6-cykloalkyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, C5-6-cykloalkyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]-pentanyl, kubanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, metoxy, etoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, acetoxy, benzyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo arylom,

alebo R^c je acetylamino, benzoylamino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo arylom,

alebo R^c je metoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, methylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, methylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, methylaminosulfonyl, phenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^c je fluór, chlór alebo oxo, R^c môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^d;

R^d je metyl, cyklopropyl, fenyl, metoxy, fluór, chlór alebo oxo;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-4-alkyl, C1-4-alkoxy-C1-4-alkyl, C1-4-alkylamino-C1-4-alkyl, C1-4-alkyltio-C1-4-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-4-alkoxy, fenoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, benzyl, indanyl, heterocyklyl, vybraný z pyrrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, piperazinylu, tetrahydropyranylu, oxazolylu, tiazolylu, imidazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, benzimidazolylu a benzotiazolylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, C1-2-alkanoylu, benzoylu, naftoylu, C1-2-alkanoyloxy, benzyloxy, C1-2-alkoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, fenoxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R⁵ je C1-2-alkanoylamino, benzoylamino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom, pyrimidinylom, benzimidazolylom alebo benzotiazolylom,

alebo R⁵ je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle

mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R⁵ je fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R⁵ môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e;

R^e je C1-3-alkyl, C1-2-alkoxy, C3-6-cykloalkyl, fenyl, naftyl, indanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, indolyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, C1-2- alkanoyl, aroyl, C1-2-alkanoyloxy, fenoxy, benzyloxy, C1-2-alkoxykarbonyl, fenoxy-karbonyl, benzyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je C1-2-alkanoylamino, benzoylamino, C1-2-alkyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný C1-2-alkylom, fenylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je C1-2-alkoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný C1-2-alkylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, piperazinylom, oxazolylom, tiazolylom, imidazolylom, pyridinylom alebo pyrimidinylom,

alebo R^e je fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f;

R^f je metyl, fenyl, tolylsulfonyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid a

R⁶ je

nitril alebo

C1-5 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené O, NH alebo S(O)₂, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný oxo, -NH₂, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom, piperazinylom, pyridinylom, pyrimidinylom alebo pyrazinylom.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidín-4-yl, piperidín-3-yl, pyrrolidín-3-yl, azetidín-3-yl, azepán-4-yl alebo tetrahydropyrán-4-yl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, metyl, etyl, izopropyl, metoxy, cyklopropyl, cyklohexyl, fenoxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je metyl, fenyl, tienyl, metoxy, acetyl, acetoxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je acetylarnino, metyltio, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je metoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^a je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy, kyano alebo karboxamid;

R³ je väzba, metyl, etyl, n-propyl, propenyl, butenyl, izobutenyl, cyklohexyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, cyklohexyl, cyklopentyl, indanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, bicyklo[2.2.2]oktanyl, bicyklo[4.1.0]heptanyl, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]pentanyl, kubanyl; 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, metoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, acetoxy, benzoyloxy, metyltio, kde atóm

síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fluór, chlór alebo oxo;

a

kde konfigurácia v stereocentre, určenom R^2 a R^3 , keď sú odlišné, a uhlíkom, na ktorý sú viazané, je určená ako L; a

R^5 je väzba, vodík, karbonyl, C1-4-alkyl, C1-2-alkoxy-C1-2-alkyl, C1-2-alkylamino-C1-2-alkyl, C1-2-alkyltio-C1-2-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-2-alkoxy, fenoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, heterocyklyl, vybraný z pyrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tetrahydro-pyranlu, pyridinylu a pyrimidinylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, acetylu, benzoylu, acetyloxy, benzyloxy, metoxykarbonylu, etoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, benzoyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, methylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je metyl, metoxy, etoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, indanyl, piperidinyl, morfolinyl, indolyl, tienyl, pyridinyl, acetyl, benzoyl, acetyloxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom, alebo R^e je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^e je metoxykarbonylamino, etoxykarbonylamino, fenoxykarbonylamino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylamino, fenylsulfonylamino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom, alebo R^e je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f ;

R^f je metyl, fenyl, tolylsulfonyl, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór alebo oxo;

R^6 je

nitril alebo

C1-5 nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené O, NH alebo S(O)₂, a kde uvedený reťazec je voliteľne nezávisle substituovaný oxo, -NH₂, morfolinylom alebo piperazinylom.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidín-4-yl, piperidín-3-yl, pyrrolidín-3-yl, azetidín-3-yl, alebo tetrahydro-pyrán-4-yl, pričom každý kruh je substituovaný jedným alebo viacerými R^5 ;

R^1 je izopropyl, benzyloxy, cyklohexyl, fenyl, 4-(acetylarnino)-fenyl, 4-(metánsulfonylamino)-fenyl, 4-metoxyfenyl, 3-fenoxyfenyl, 4-chlórfenyl, 4-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 2-fluór-4-chlórfenyl, naftyl, tienylmetyl, piperidinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, 5-chlórtienyl, pyridín-4-yl, pyrazinyl, metylarnino, etylarnino, dimethylarnino alebo diethylarnino;

R^3 je etyl, *n*-propyl, propenyl, butenyl, izobutenyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je metyl, cyklohexyl, cyklopentyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, metoxy, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fluór alebo chlór;

R^5 je väzba, karbonyl, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *terc*-butyl, izopropyl, izobutyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl, acetyl, benzoyl, etoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, metylsulfonylamino,

fenylsulfonylamino, metylamino, dimethylamino, fluór, oxo alebo karboxy, R⁵ môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e;

R^e je metyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, indanyl, tienyl, 5-metyltenyl, metoxy, fenoxy, benzyloxy, piperidinyl, pyridinyl, indolyl, 1-(tolylsulfonyl)-indolyl, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, fenylom alebo benzylom,

alebo R^e je hydroxy, fluór, chlór, oxo, dimethylamino alebo trifluórmetyl;

a

R⁶ je acetyl, C1-3-alkylaminokarbonyl alebo C1-3-alkoxykarbonyl.

V ešte inom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo všeobecného vzorca Ib, ako sú opísané bezprostredne vyššie, a v ktorých:

Het je piperidín-4-yl alebo pyrrolidín-3-yl;

R¹ je morfolín-4-yl, p-fluórfenyl alebo p-metoxyfenyl;

R⁵ je metyl, propyl, n-pentyl alebo cyklohexyl;

a

R⁶ je acetyl, etylaminokarbonyl alebo etoxykarbonyl.

Aktivitu konkrétnych tu opísanych zlúčenín proti katepsínu K môže určiť bez zbytočného experimentovania odborník v tejto oblasti techniky, so zreteľom na doterajší stav techniky, návod, ktorý poskytuje tento opis, a skríningy, opísané v časti s názvom "Stanovenie biologických vlastností".

O nasledujúcom subgenerickom aspekte zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib sa predpokladá, že vykazuje aktivitu proti katepsínu K:

Najširším uskutočnením sú zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib, ako sú opísané vyššie, v ktorých

Het je piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxepanyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl alebo tetrahydrotiopyranyl, pričom každý kruh je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁵;

R¹ je väzba, C1-4-alkyl, C1-4-alkoxy, cyklopropyl, cyklohexyl, fenoxy, naftyloxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl,

benzoxazolyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je methyl, etyl, propyl, izopropyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tienyl, imidazolyl, metoxy, etoxy, acetyl, acetoxyl, fenoxy, naftyloxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, naftyloxykarbonyl, benzoyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom, alebo R^a je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, etyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, C1-2-alkylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, naftykarbamoyloxy, C1-2-alkylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, naftyulfonylarnino, C1-2-alkylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, naftyaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom, fenylom, naftylom, pyrrolidinylom, piperidinylom, morfolinylom, tiomorfolinylom alebo piperazinylom,

alebo R^a je halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro, karboxamid, amidino alebo guanidino, R^a môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^b;

R^b je methyl, etyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, metoxy, etoxy, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór, bróm, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid;

R² je vodík alebo methyl;

R³ je väzba, methyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, n-pentyl, propenyl, izobutenyl, cyklohexyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R³ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c;

R^c je methyl, etyl, cyklohexyl, cyklopentyl, fenyl, nafty, bicyklo[3.1.0]hexanyl, bicyklo[1.1.1]pentanyl, kubanyl, furanyl, tetrahydropyranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, metoxy, etoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl,

fenoxykarbonyl, acetoxy, benzyloxy, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^c je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^c je metoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^c je chloro, fluór, hydroxy, oxo, karboxy alebo kyano;

R² a R³ spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané, voliteľne tvoria kruh, vybraný z cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, tetrahydropyranylu, tetrahydrotiopyranylu, tetrahydrofuranylu, pyrrolidinylu, piperidinylu, piperazinylu, morfolinylu alebo tetrahydrotiofenylu;

R⁴ je vodík;

R⁵ je väzba, vodík, karbonyl, C1-5-alkyl, C1-5-alkoxy-C1-5-alkyl, C1-5-alkylarnino-C1-5-alkyl, C1-5-alkyltio-C1-5-alkyl, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, C1-5-alkoxy, fenoxy, naftyloxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, heterocyklyl, vybraný z pyrrolidinylu, piperidinylu, morfolinylu, tetrahydropyranylu, pyridinylu a pyrimidinylu, heterocyklyloxy, kde heterocyklylová skupina je vybraná z tých, ktoré sú opísané v tomto odstavci, acetylu, benzylo, acetyloxy, benzyloxy, metoxykarbonylu, etoxykarbonylu, benzyloxykarbonylu, benzyloxy, karbamoylu, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R⁵ je acetylarnino, benzoylarnino, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R⁵ je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, fenylsulfonylarnino, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^5 je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^5 môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^e ;

R^e je metyl, etyl, metoxy, etoxy, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, naftyl, indanyl, piperidinyl, morfolinyl, indolyl, tienyl, pyridinyl, acetyl, benzoyl, acetyloxy, fenoxy, benzyloxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, karbamoyl, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom, alebo R^e je acetylarnino, benzoylarnino, metyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, fenyltio, kde atóm síry môže byť oxidovaný na sulfoxid alebo sulfón, ureido, kde ktorýkoľvek atóm dusíka môže byť nezávisle substituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^e je metoxykarbonylarnino, etoxykarbonylarnino, fenoxykarbonylarnino, metylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, metylsulfonylarnino, fenylsulfonylarnino, metylaminosulfonyl, fenylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom, etylom alebo fenylom,

alebo R^e je fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid, R^e môže byť ďalej voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^f ;

R^f je metyl, fenyl, tolylsulfonyl, fenoxy, benzyloxy, fluór, chlór alebo oxo.

Výhodnými inhibítormi katepsínu K sú tie, ktoré sú opísané bezprostredne vyššie a v ktorých:

R^1 je väzba, metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, metoxy, etoxy, benzyloxy, cyklopropyl, cyklohexyl, fenoxy, naftyloxy, fenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R^1 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a ;

R^a je metyl, cyklopropyl, fenyl, halogén, hydroxy, oxo, karboxy, kyano, nitro alebo karboxamid;

R^3 je väzba, metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, *n*-butyl, izobutyl, *n*-pentyl, propenyl, izobutenyl, benzyl alebo naftylmetyl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je metyl, etyl, cyklohexyl, cyklopentyl, fenyl, furanyl, tetrahydropyranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, metoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl, karbamoyl, kde

atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom alebo fenylom,

alebo R^c je acetylamino, benzoylamino, metyltio, metoxykarbonylamino, methylkarbamoyloxy, methylsulfonylamino, methylaminosulfonyl, amino, kde atóm dusíka môže byť nezávisle mono- alebo disubstituovaný metylom,

alebo R^c je fluór alebo oxo,

R² a R³ spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané, voliteľne tvoria kruh, vybraný z cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, tetrahydropyranlu, tetrahydrotiopyranlu, tetrahydrofuranlu, pyrolidinylu alebo piperidinylu;

R⁵ je methyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, fenetyl, fenpropyl, 2,2-dimethylpropyl, terc-butyl, izopropyl, izobutyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, phenyl, benzyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2,6-dimethylbenzyl, 2,5-dimethylbenzyl, 2,4-dimethylbenzyl, 2,3-dimethylbenzyl, 3,4-dimethylbenzyl, 3,5-dimethylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 2-methoxybenzyl, 3-methoxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-fenoxybenzyl, 3-fenoxybenzyl, 4-fenoxybenzyl, 2-benzyloxybenzyl, 3-benzyloxybenzyl, 4-benzyloxybenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 2,6-difluorobenzyl, 2,5-difluorobenzyl, 2,4-difluorobenzyl, 2,3-difluorobenzyl, 3,4-difluorobenzyl, 3,5-difluorobenzyl, 2,4,6-trifluorobenzyl, 2-trifluormethylbenzyl, 3-trifluormethylbenzyl, 4-trifluormethylbenzyl, naftylmethyl, indanyl-methyl, pyridinylmethyl, indolylmethyl, tienylmethyl, 5-metyltyienylmethyl, piperidinyl, piperidinylkarbonyl, pyridinylkarbonyl, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl, acetyl, benzoyl, etoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, metylkarbamoyl, phenylkarbamoyl, benzylkarbamoyl, methylsulfonylamino, fensulfonylamino, methylamino, dimethylamino, fluór, oxo alebo karboxy.

Najvýhodnejšimi inhibítormi katepsínu K sú tie, ktoré sú opísané bezprostredne vyššie a v ktorých:

R¹ je metoxy, benzyloxy, cyklohexyl, fenoxy, naftyloxy, phenyl, benzyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, furanyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl alebo amino; kde R¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^a;

R^a je methyl, phenyl, fluór, chlór, hydroxy, oxo, karboxy alebo karboxamid;

R^3 je väzba, metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, *n*-butyl, izobutyl, *n*-pentyl, propenyl, izobutenyl alebo benzyl, kde R^3 je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^c ;

R^c je metyl, etyl, cyklohexyl, cyklopentyl, fenyl, furanyl, tetrahydropyranyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, metoxy, fenoxy, acetyl, benzoyl, metoxykarbonyl, acetylamino, metyltio, methylsulfonylamino alebo fluór;

R^2 a R^3 spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané, voliteľne tvoria kruh, vybraný z cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, tetrahydropyranlu, tetrahydrotiopyranlu alebo tetrahydrofuranylu;

R^5 je metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, fenetyl, fenpropyl, *terc*-butyl, izopropyl, izobutyl, cyklopropyl, cyklohexyl, cyklopropylmetyl, cyklohexylmetyl, fenyl, benzyl, 2-metoxybenzyl, 3-metoxybenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-fluórbenzyl, 3,5-difuórbenzyl, 4-trifluórmethylbenzyl, naftylmetyl, pyridinylmetyl, indolylmetyl, tienylmetyl, acetyl, benzoyl, etoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, *terc*-butoxykarbonyl, fenykarbamoyl, benzylkarbamoyl, fenzylsulfonylamino alebo fluór.

Najvýhodnejšimi inhibítormi katepsínu K sú tie, ktoré sú opísané bezprostredne vyššie a v ktorých:

Het je pyrrolidinyl, piperidinyl alebo tetrahydropyranyl;

R^1 je benzyloxy, fenoxy, naftyloxy, fenyl, naftyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, pyridinyl, indolyl, chinolinyl, benzofuranyl, benztietyl, benzimidazolyl, benziazolyl, benzoxazolyl alebo fenylamino;

R^3 je *n*-propyl, izobutyl, propenyl, izobutenyl alebo 2,2-dimetylpropyl;

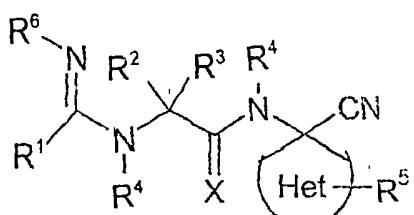
R^2 a R^3 spolu s uhlíkom, na ktorý sú viazané, voliteľne tvoria kruh, vybraný z cyklopentylu, cyklohexylu alebo cykloheptylu;

R^5 je metyl, etyl, *n*-propyl, fenetyl, *terc*-butyl, izopropyl, izobutyl, cyklohexyl, cyklohexylmetyl, benzyl, 4-fluórbenzyl, naftylmetyl, acetyl, benzoyl alebo benzyloxykarbonyl.

Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, skladajúce sa zo zložiek A, B a C, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke I. Akékoľvek a všetky kombinácie A, B a C zložiek v rámci štruktúrnych obmedzení všeobecného vzorca Ia zahrnujú zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné deriváty. Tieto zlúčeniny sa dajú syntetizovať podľa "Všeobecných schém", metód, ktoré sú opísané v

experimentálnej časti tohto dokumentu, a analogickými metódami, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe bez zbytočného experimentovania. Výhodné zlúčeniny budú mať požadovanú inhibičnú aktivitu proti katepsínu S v bunkových testoch, ako ich opísali Riese R. J. a ďalší, *Immunity* 4, 357-366, 1996, ktorá práca je sem zahrnutá odkazom.

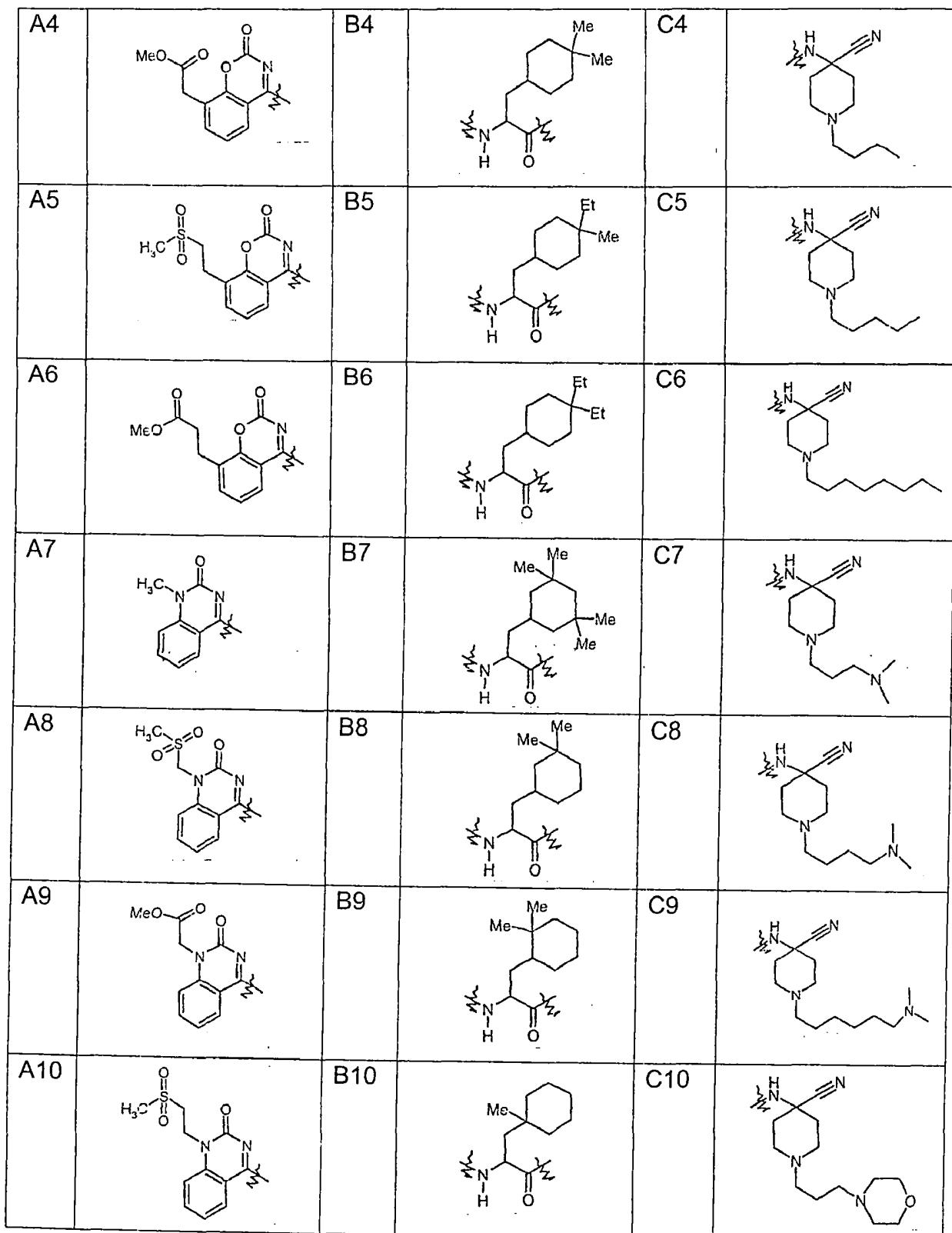
Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia

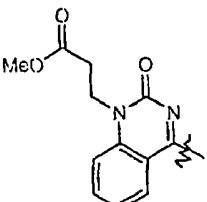
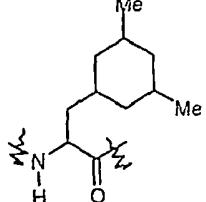
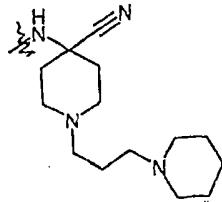
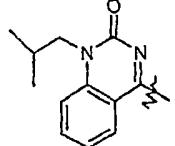
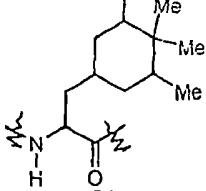
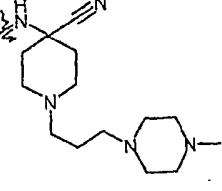
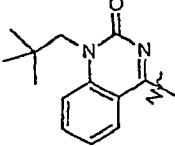
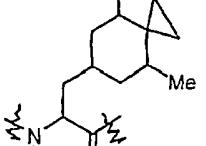
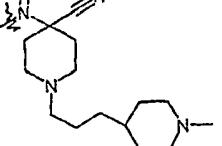
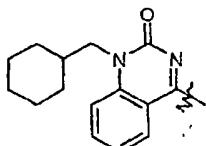
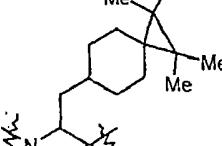
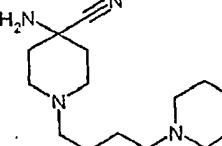
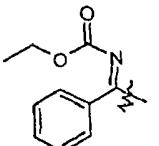
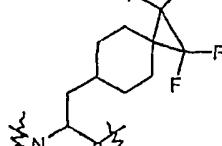
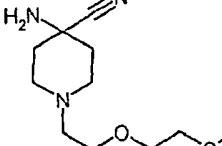
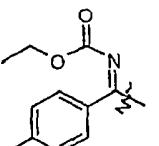
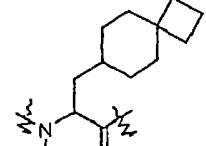
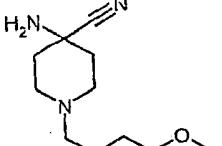
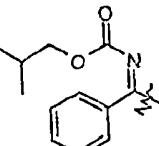
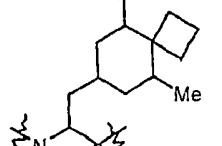
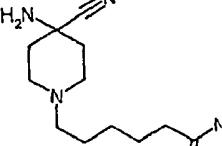


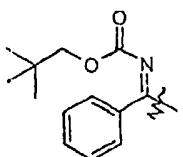
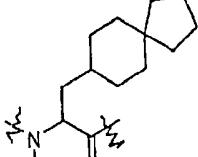
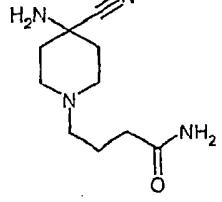
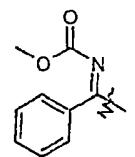
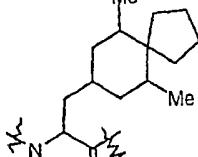
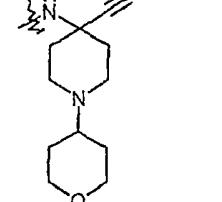
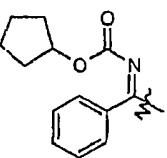
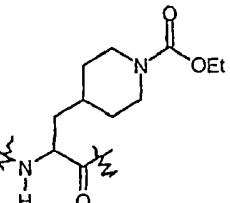
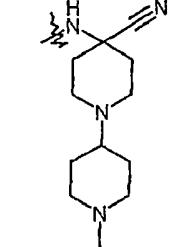
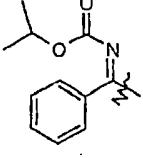
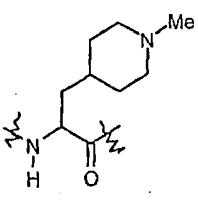
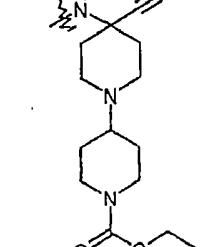
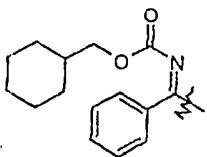
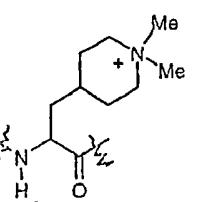
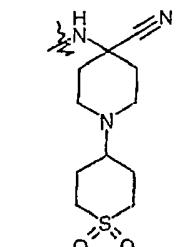
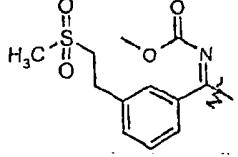
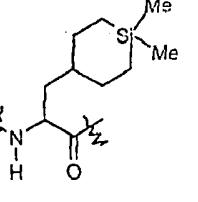
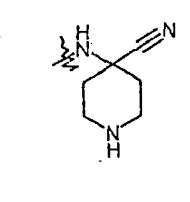
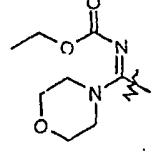
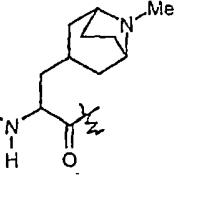
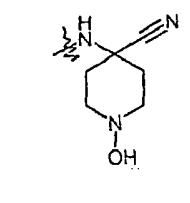
(Ia)

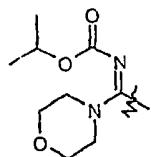
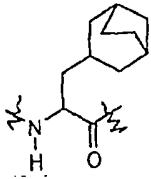
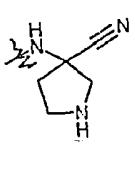
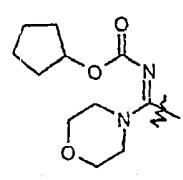
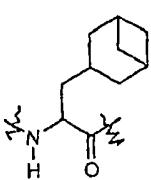
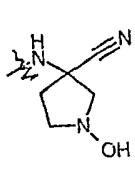
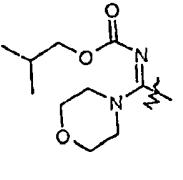
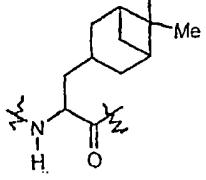
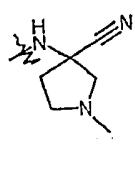
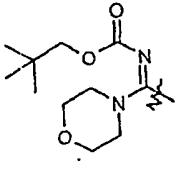
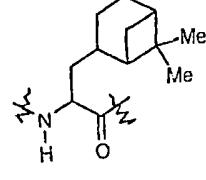
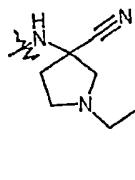
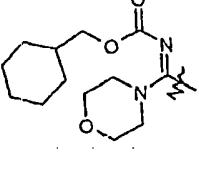
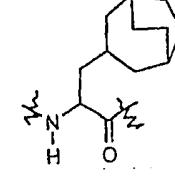
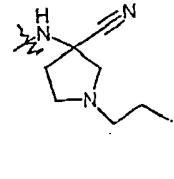
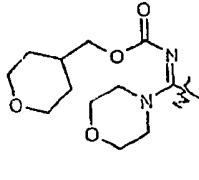
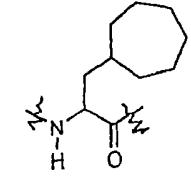
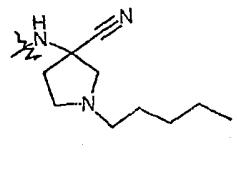
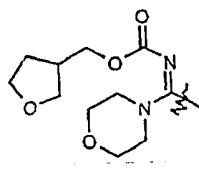
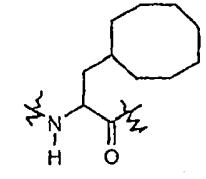
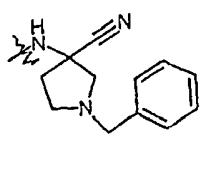
Tabuľka I

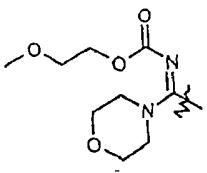
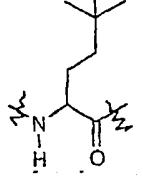
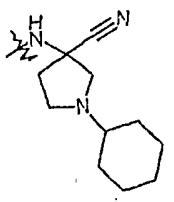
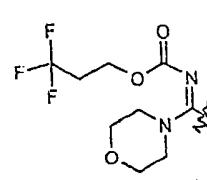
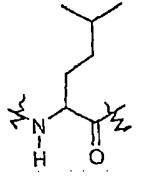
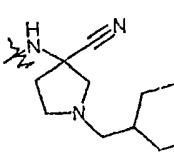
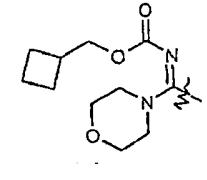
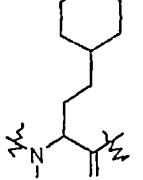
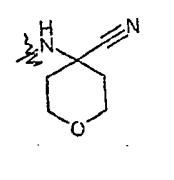
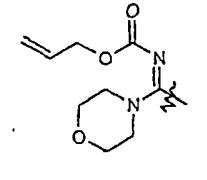
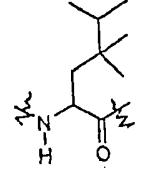
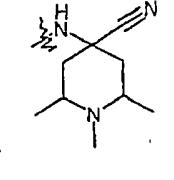
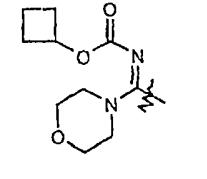
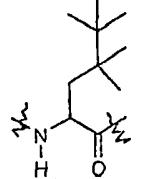
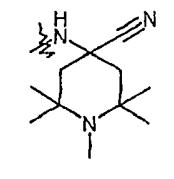
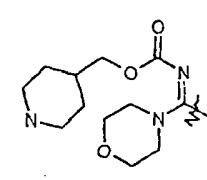
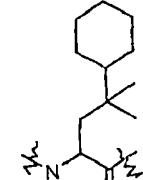
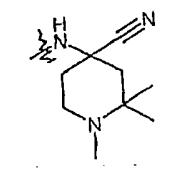
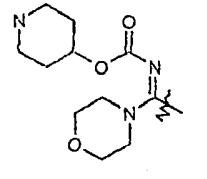
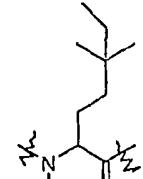
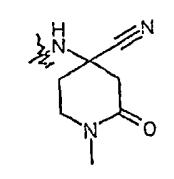
| A | B | C |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

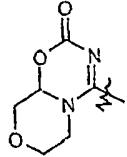
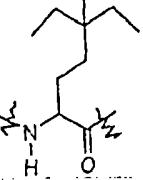
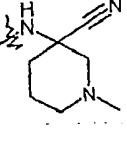
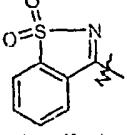
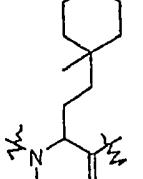
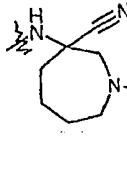
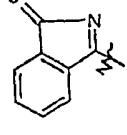
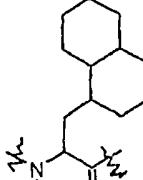
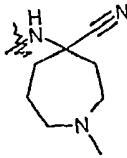
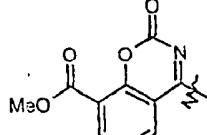
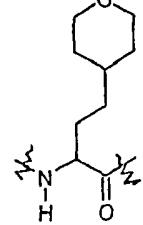
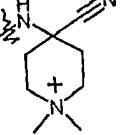
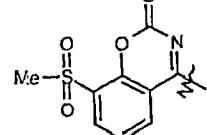
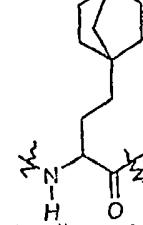
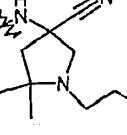
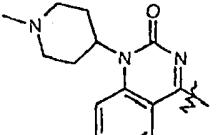
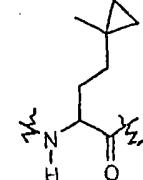
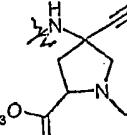
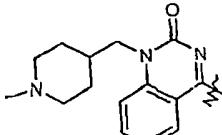
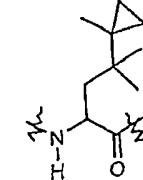
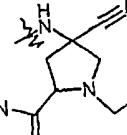


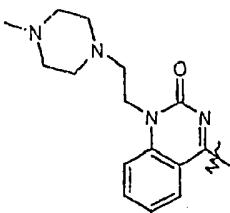
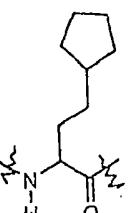
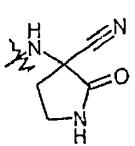
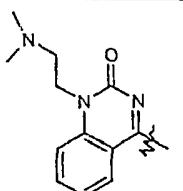
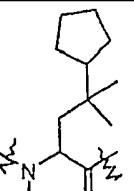
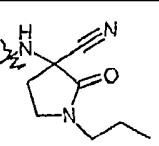
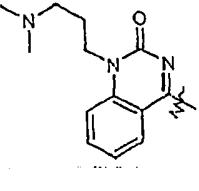
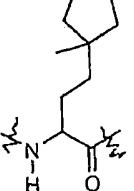
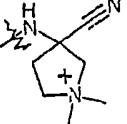
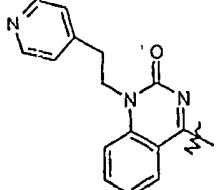
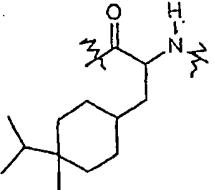
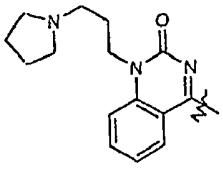
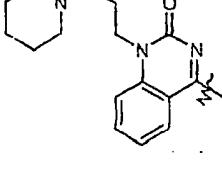
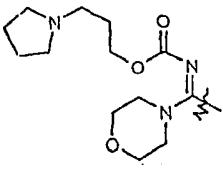
| | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|---|
| A11 |  | B11 |  | C11 |  |
| A12 |  | B12 |  | C12 |  |
| A13 |  | B13 |  | C13 |  |
| A14 |  | B14 |  | C14 |  |
| A15 |  | B15 |  | C15 |  |
| A16 |  | B16 |  | C16 |  |
| A17 |  | B17 |  | C17 |  |

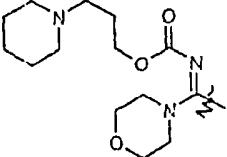
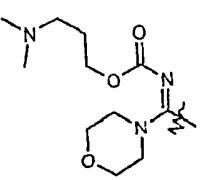
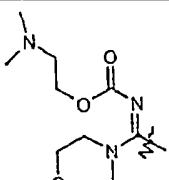
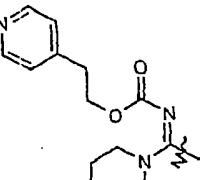
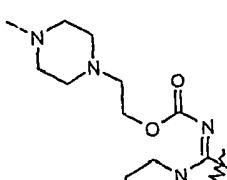
| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A18 |  | B18 |  | C18 |  |
| A19 |  | B19 |  | C19 |  |
| A20 |  | B20 |  | C20 |  |
| A21 |  | B21 |  | C21 |  |
| A22 |  | B22 |  | C22 |  |
| A23 |  | B23 |  | C23 |  |
| A24 |  | B24 |  | C24 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A25 |  | B25 |  | C25 |  |
| A26 |  | B26 |  | C26 |  |
| A27 |  | B27 |  | C27 |  |
| A28 |  | B28 |  | C28 |  |
| A29 |  | B29 |  | C29 |  |
| A30 |  | B30 |  | C30 |  |
| A31 |  | B31 |  | C31 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A32 |  | B32 |  | C32 |  |
| A33 |  | B33 |  | C33 |  |
| A34 |  | B34 |  | C34 |  |
| A35 |  | B35 |  | C35 |  |
| A36 |  | B36 |  | C36 |  |
| A37 |  | B37 |  | C37 |  |
| A38 |  | B38 |  | C38 |  |

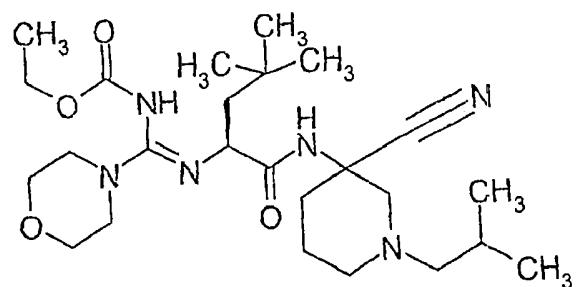
| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A39 |  | B39 |  | C39 |  |
| A40 |  | B40 |  | C40 |  |
| A41 |  | B41 |  | C41 |  |
| A42 |  | B42 |  | C42 |  |
| A43 |  | B43 |  | C43 |  |
| A44 |  | B44 |  | C44 |  |
| A45 |  | B45 |  | C45 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|---|
| A46 |  | B46 |  | C46 |  |
| A47 |  | B47 |  | C47 |  |
| A48 |  | B48 |  | C48 |  |
| A49 |  | B49 |  | | |
| A50 |  | | | | |
| A51 |  | | | | |
| A52 |  | | | | |

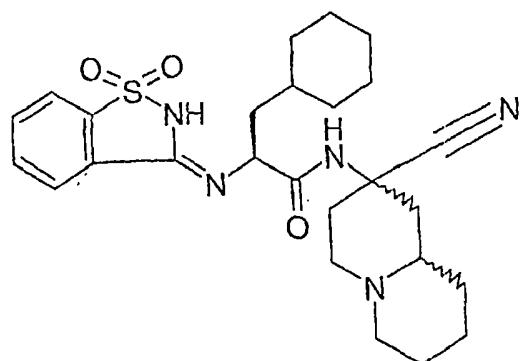
| | | | | |
|-----|---|--|--|--|
| A53 |  | | | |
| A54 |  | | | |
| A55 |  | | | |
| A56 |  | | | |
| A57 |  | | | |

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

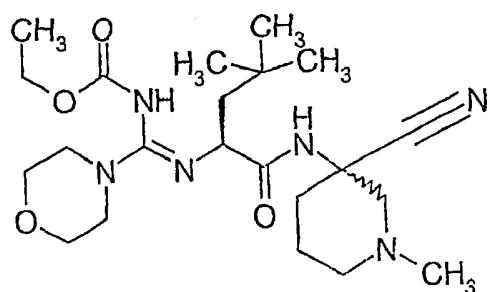
V ďalšom uskutočnení vynálezu sa poskytujú nasledujúce zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib, ktoré sa syntetizovali s použitím "Všeobecných schém", spôsobov, opísaných v experimentálnej časti tohto dokumentu, a analogických spôsobov, známych odborníkom v tejto oblasti bez zbytočného experimentovania. Tieto zlúčeniny majú požadovanú inhibičnú aktivitu proti katepsínu S v bunkových testoch, na ktoré sme sa odvolali vyššie.



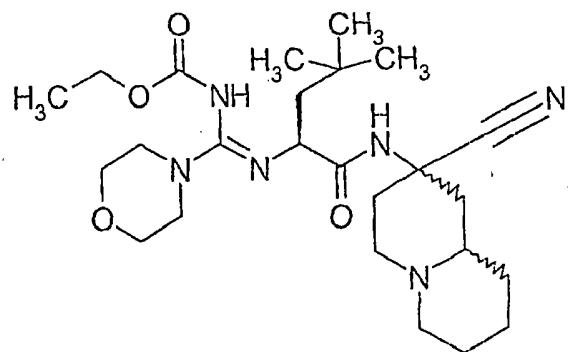
Etyester kyseliny {[1-(3-kyano-1-izobutylpiperidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



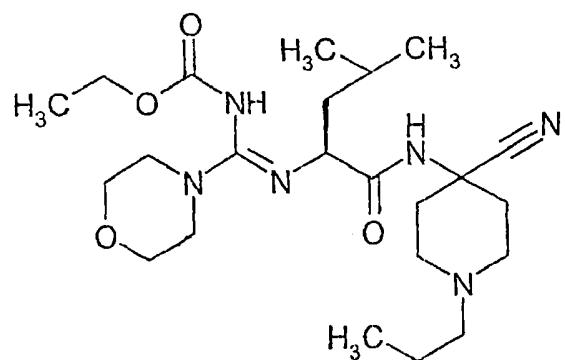
N-(2-Kyano-oktahydro-chinolizín-2-yl)-3-cyklohexyl-2-(1,1-dioxo-1 H -1 λ -benzo-3-yl-amino)-propiónamid; MS: 498 (M+1)



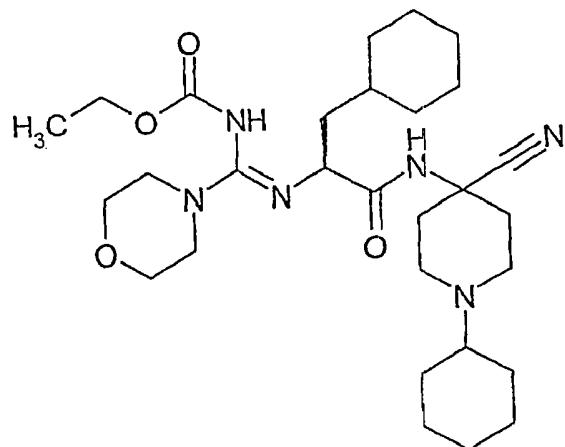
Etyester kyseliny {[1-(3-kyano-1-metylpiridín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 451 (M+1)



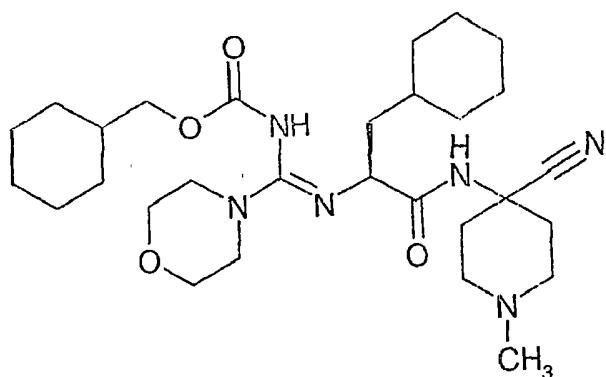
Etylester kyseliny {[1-(2-kyano-oktahydro-chinolizín-2-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



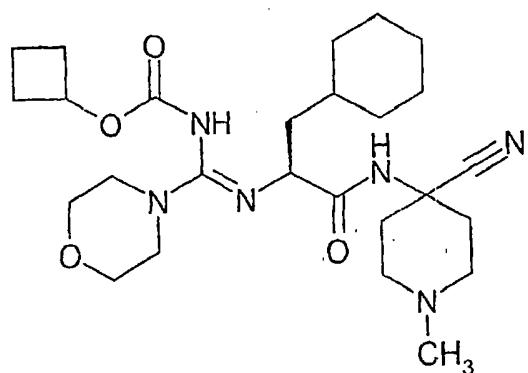
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl-karbamoyl)-3-metyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



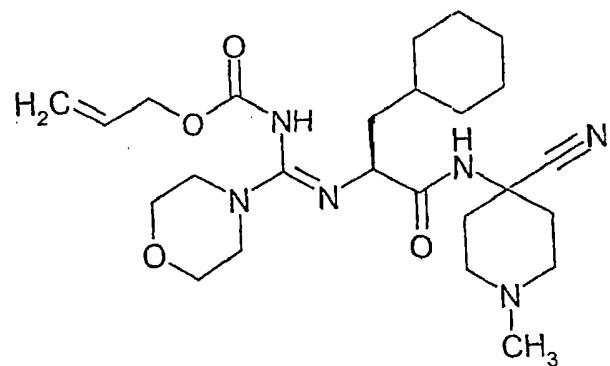
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexylbutylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



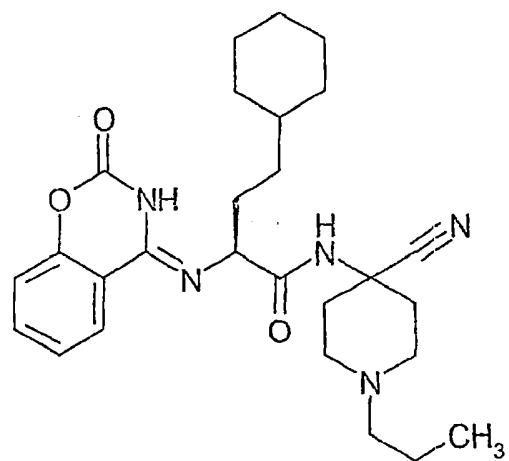
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



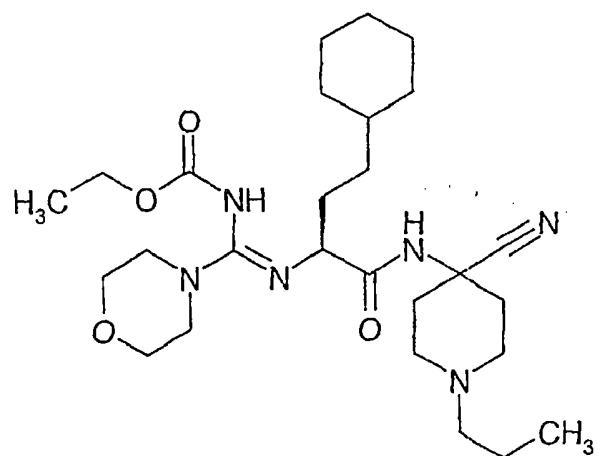
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexylethylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



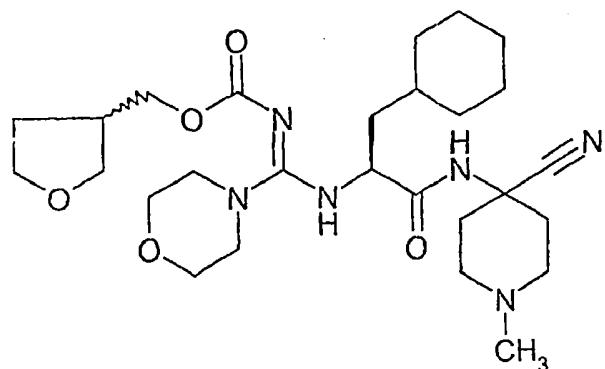
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



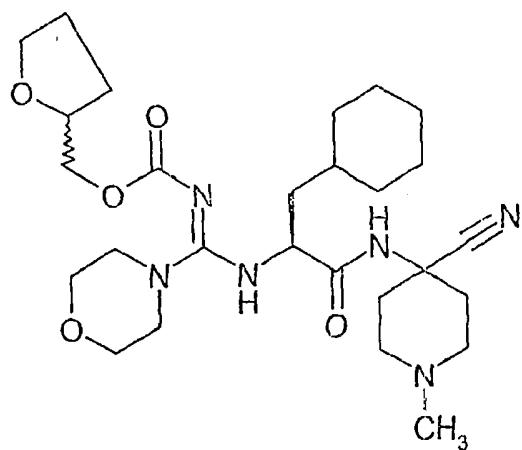
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 480 (M+1)



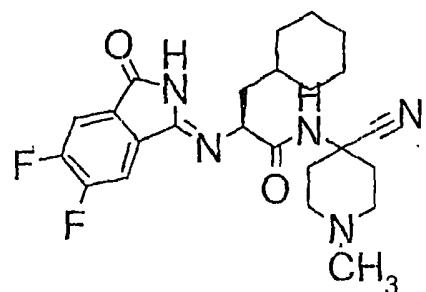
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3-cyklohexyl-propylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



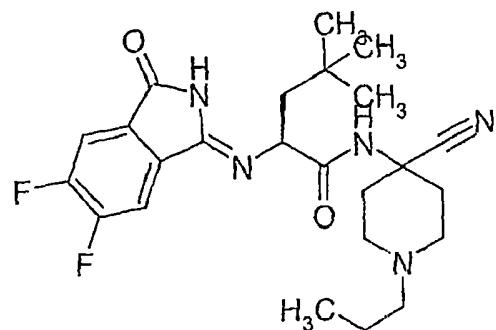
Tetrahydrofuran-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



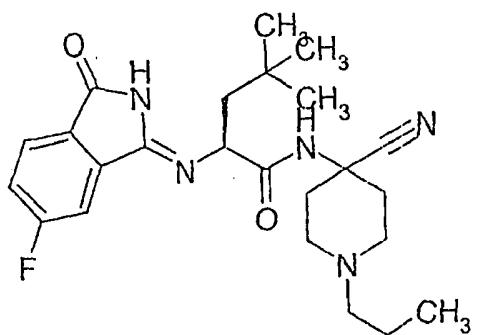
Tetrahydrofuran-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



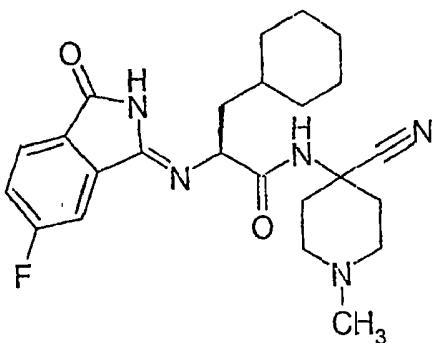
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 458 (M+1)



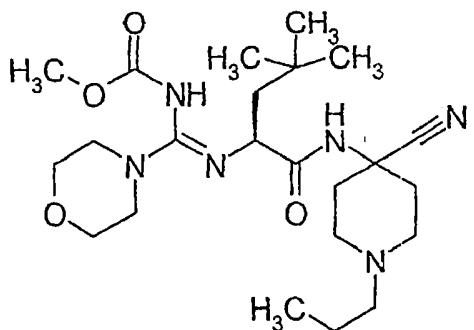
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimetylpentánovej; MS: 460 (M+1)



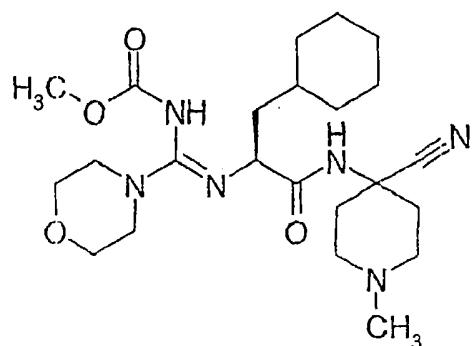
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimethylpentánovej; MS: 442 (M+1)



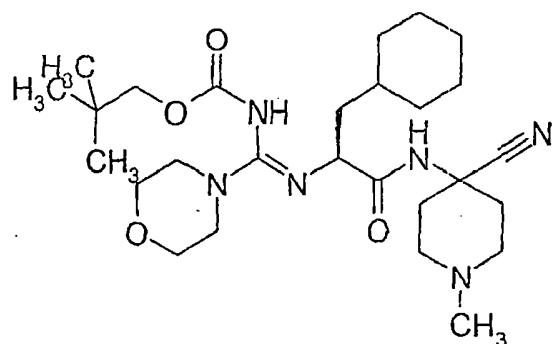
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 440 (M+1)



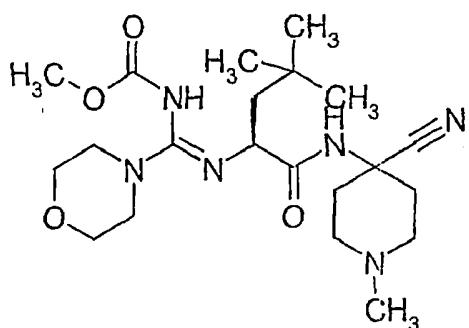
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



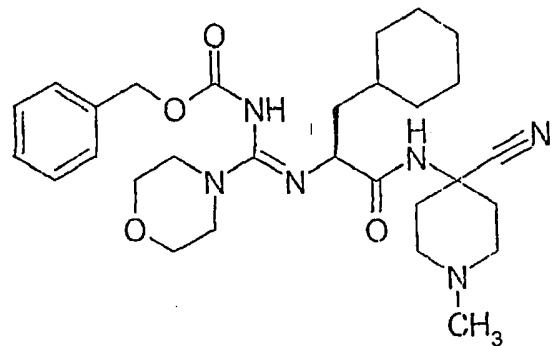
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



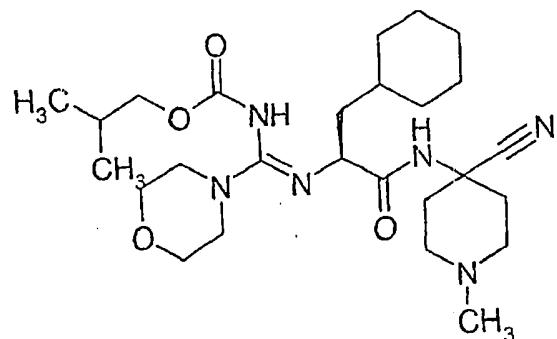
2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



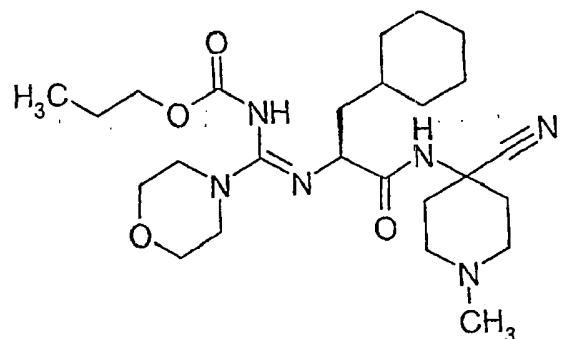
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 437 (M+1)



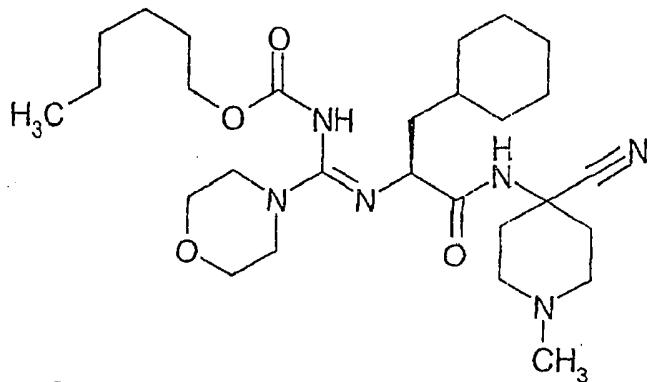
Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 539 (M+1)



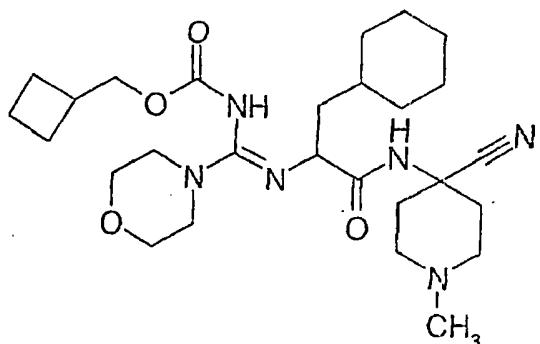
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



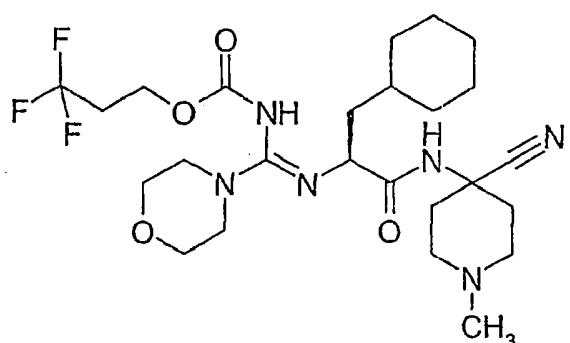
Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



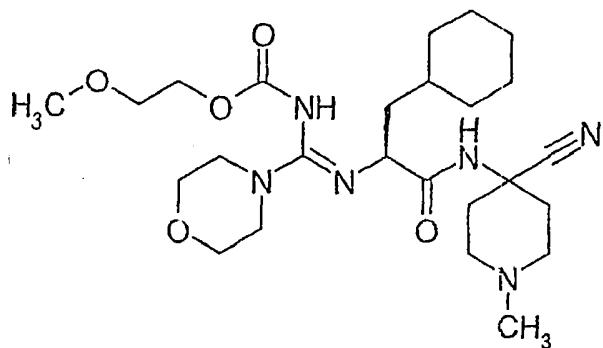
Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



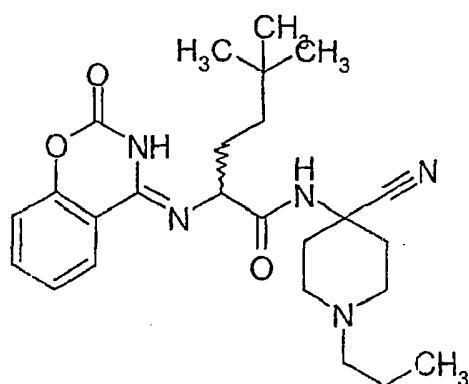
Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 517 (M+1)



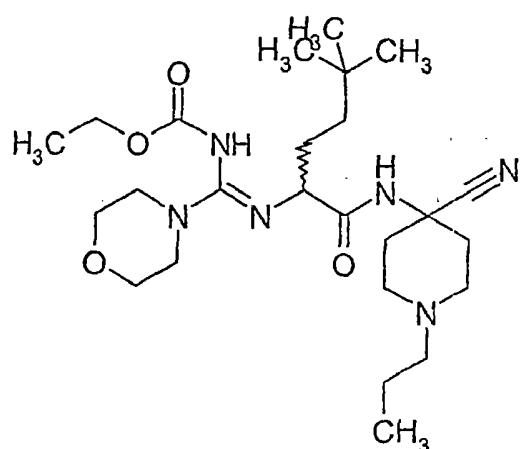
3,3,3-Trifluoropropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



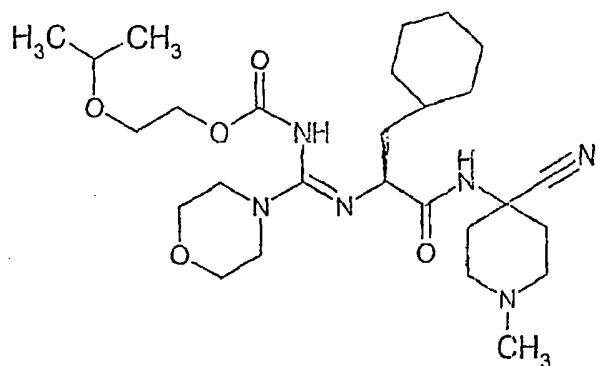
2-Metoxyetylestek kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 507 (M+1)



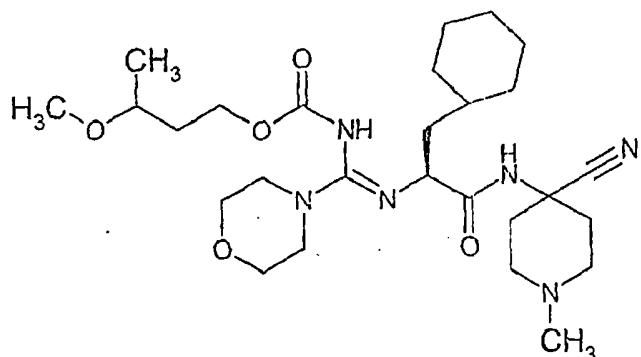
(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 454 (M+1)



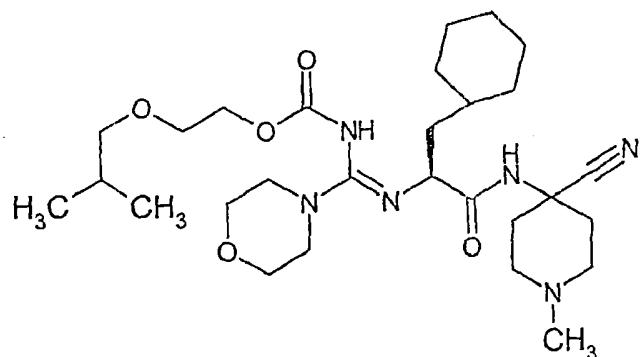
Etylestek kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-4,4-dimetyl-pentyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



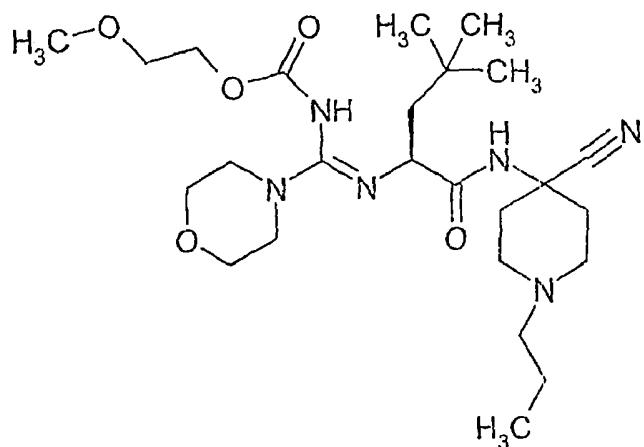
2-Izopropoxyethyl ester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



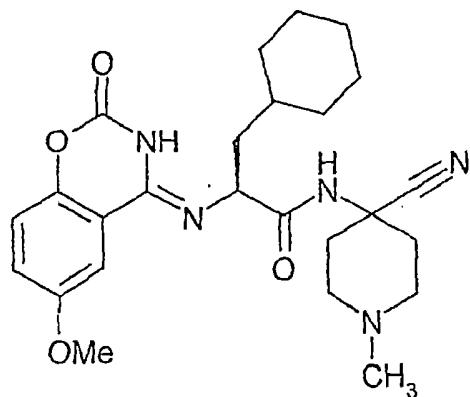
3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



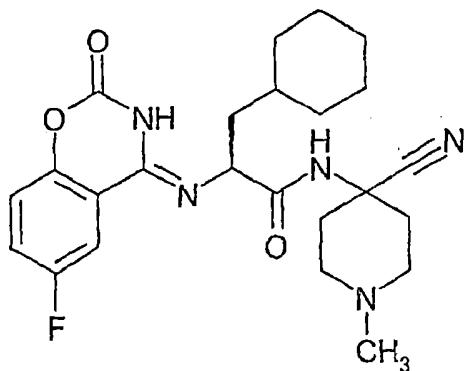
2-Izobutoxyethyl ester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 549 (M+1)



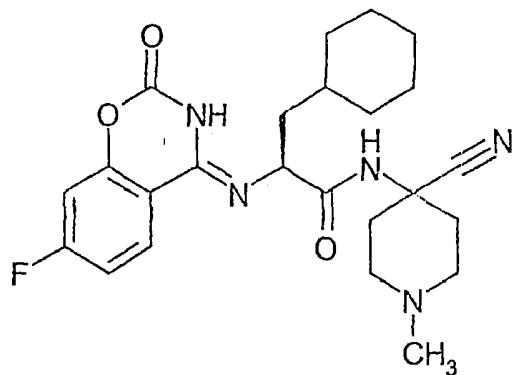
2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-di-metyl-butylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 509 (M+1)



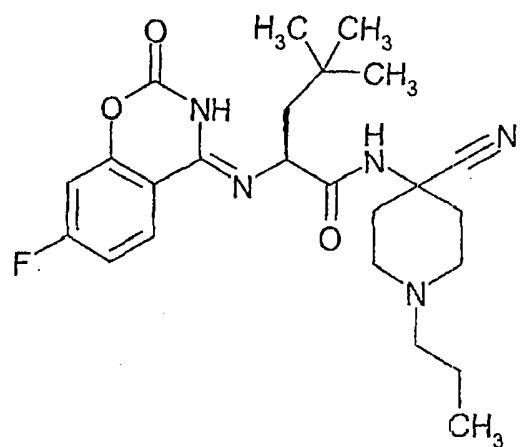
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



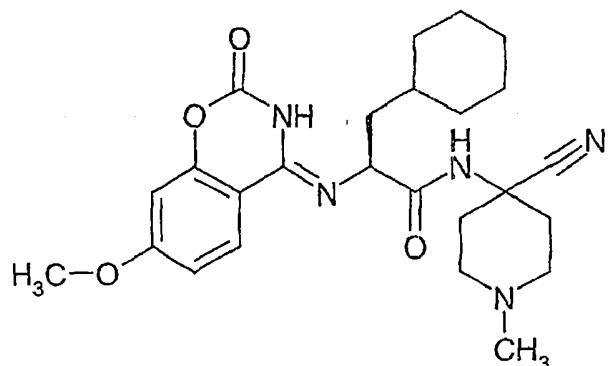
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



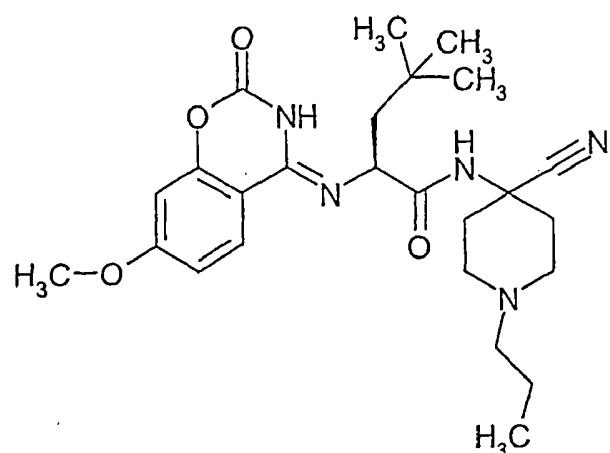
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



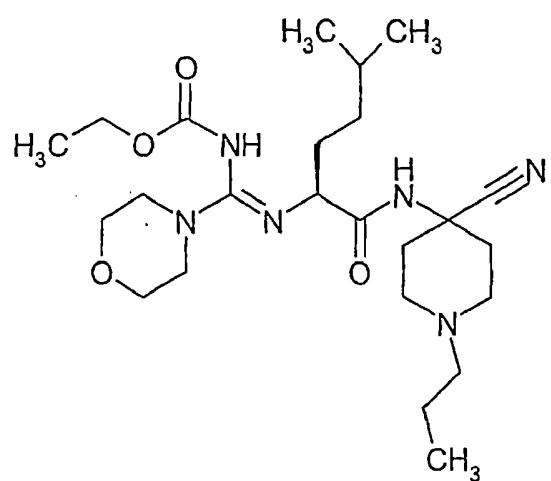
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej; MS: 458 (M+1)



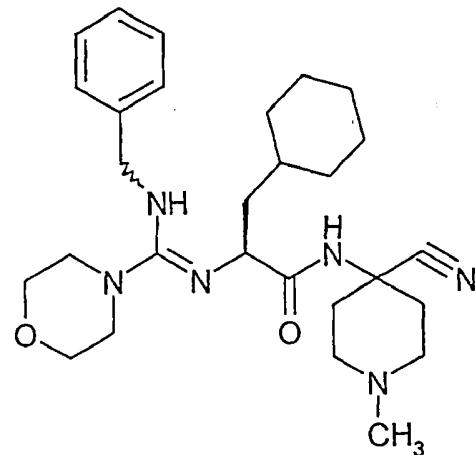
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



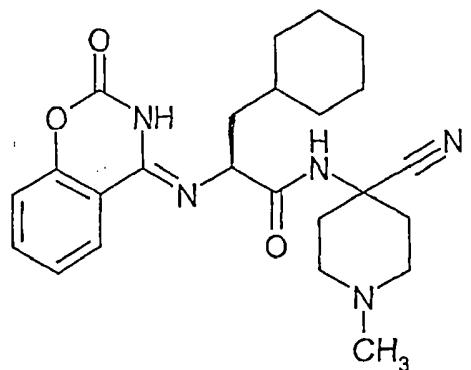
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazin-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej; MS: 470 (M+1)



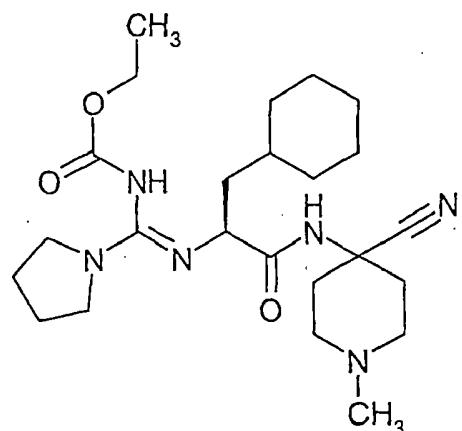
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-5-metyl-hexyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 479 (M+1)



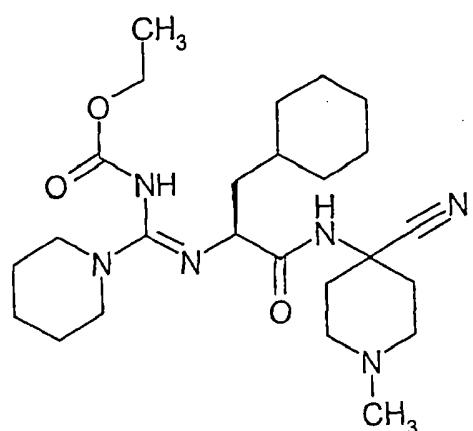
2-[{(N-Benzyl-morpholin-4-karboximidoyl)-amino]-N-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl)-3-cyclohexyl-propionamide; MS: 495 (M+1)



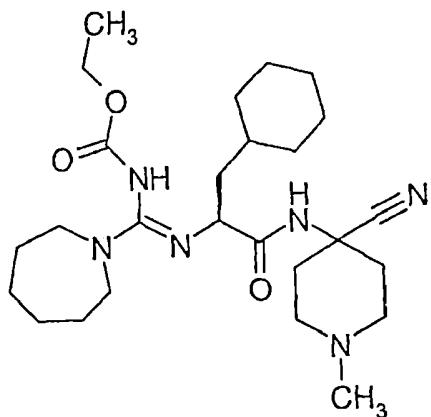
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 438 (M+1)



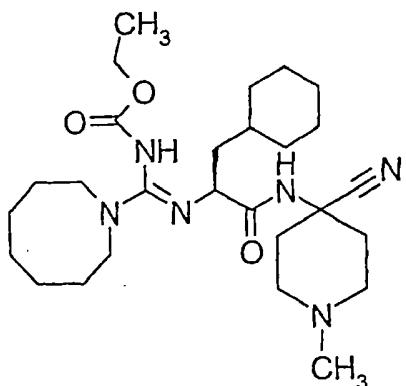
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-pyrrolidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 461 (M+1)



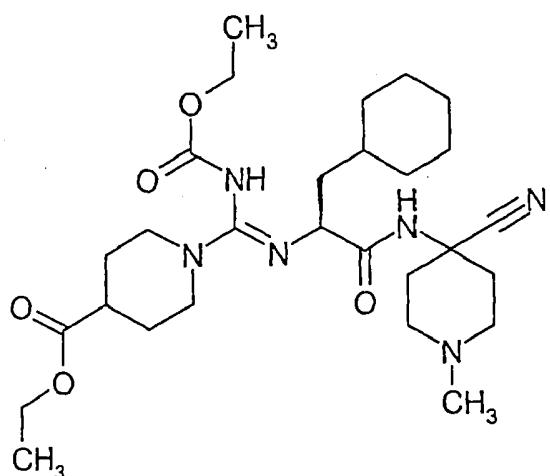
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-piperidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 475 (M+1)



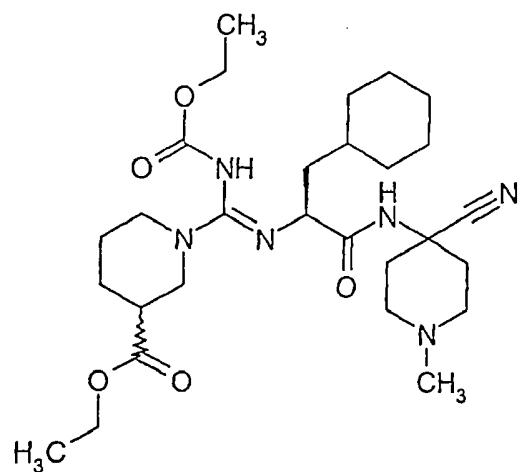
Etylester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



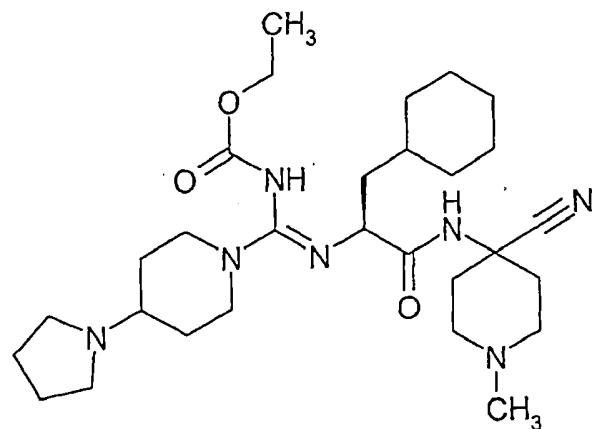
Etylester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



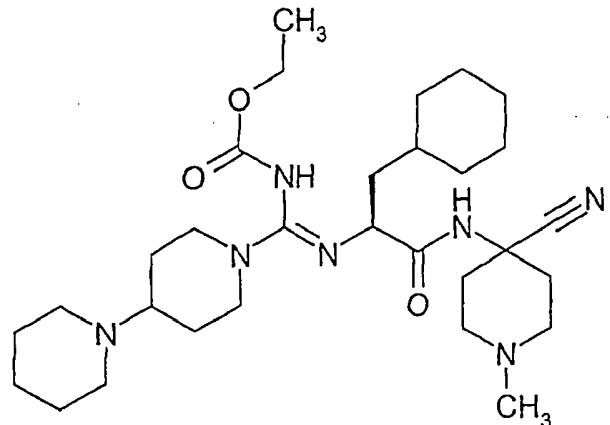
Etylester kyseliny 1-{[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperidín-4-karboxylovej; MS: 547 (M+1)



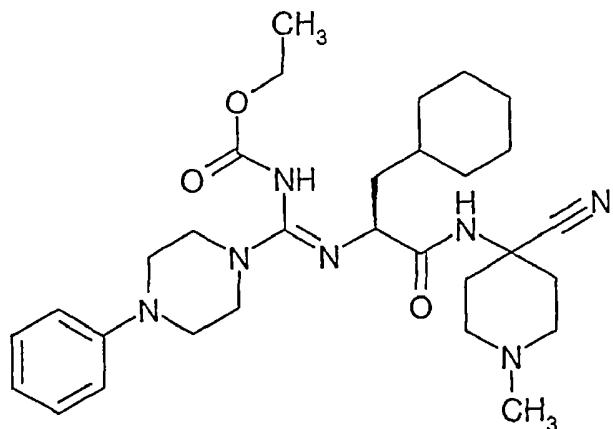
Etyester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperidín-3-karboxylovej; MS: 547 (M+1)



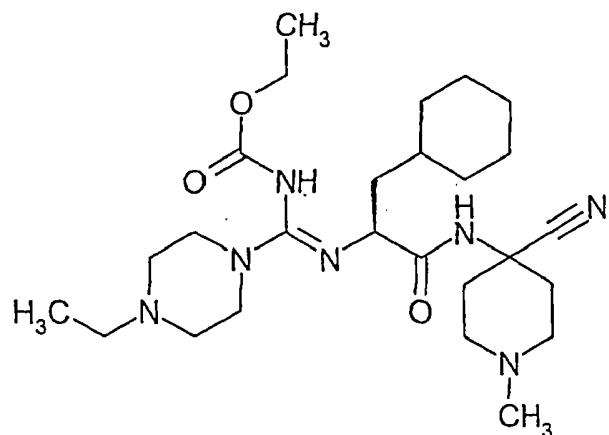
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(4-pyrolidín-1-yl-piperidín-1-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 544 (M+1)



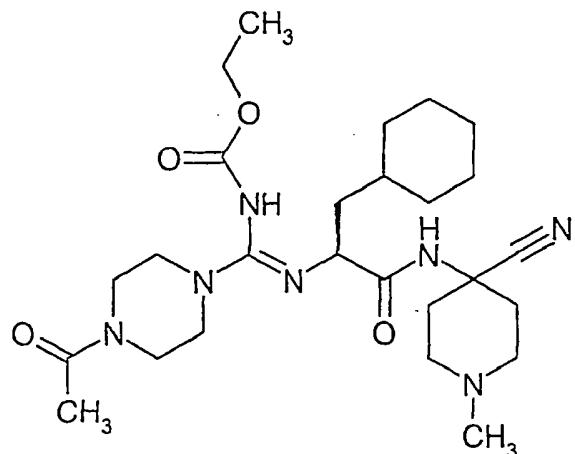
Etyester kyseliny {[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 558 (M+1)



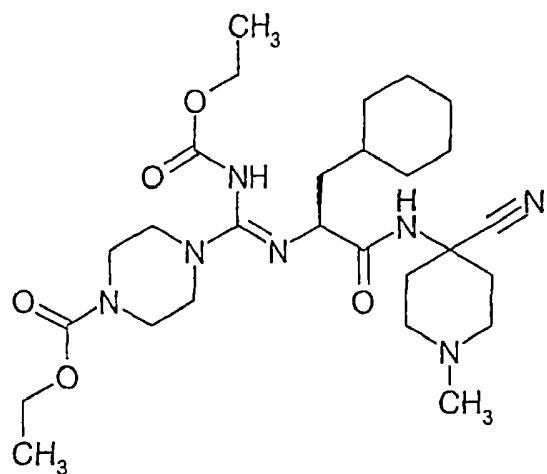
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 552 (M+1)



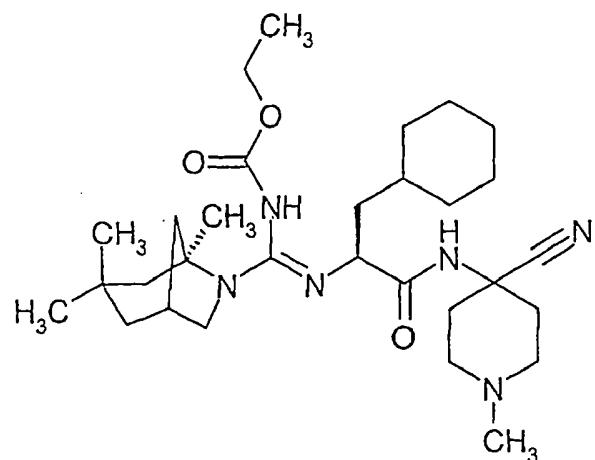
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(4-etyl-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 504 (M+1)



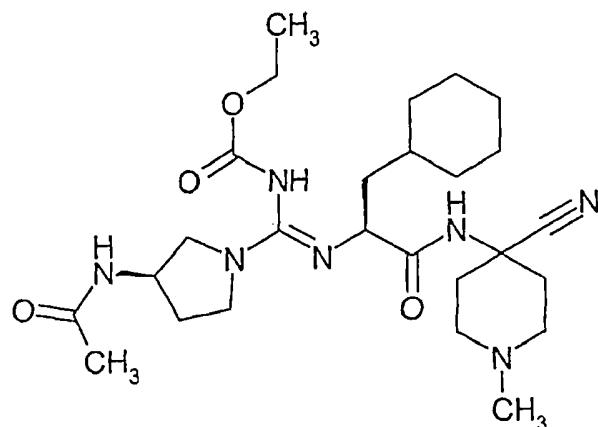
Etyester kyseliny {(4-acetyl-piperazín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 518 (M+1)



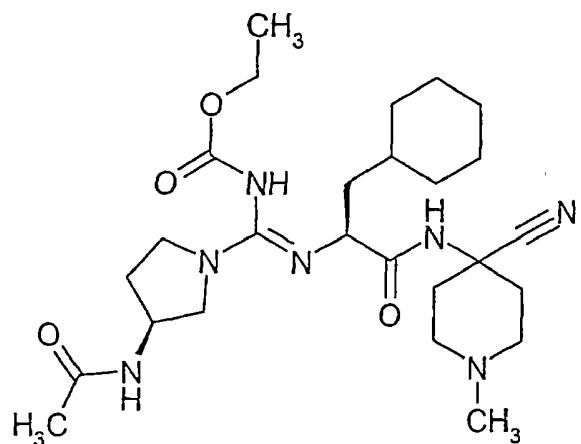
Etylester kyseliny 4-{[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperazin-1-karboxylovej; MS: 548 (M+1)



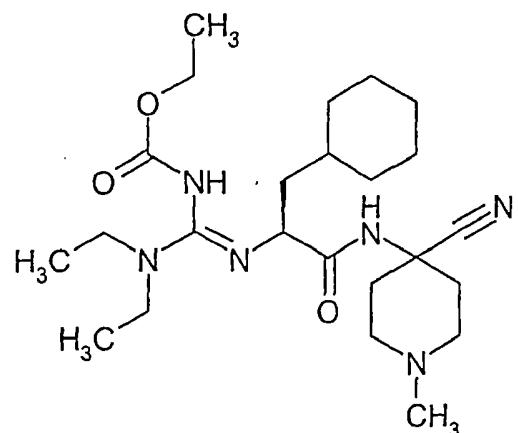
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(3,3,5-trimetyl-6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-yl)metyl}karbamovej; MS: 543 (M+1)



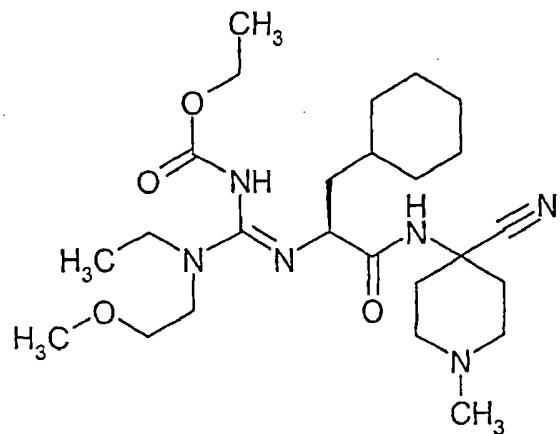
Etylester kyseliny {(3-acetylamino-pyrolidin-1-yl)-[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-metyl}-karbamovej; MS: 518 (M+1)



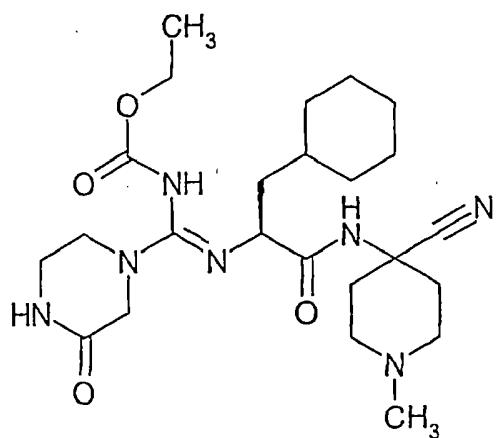
Etylester kyseliny {(3-acetylamino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-metyl}-karbamovej; MS: 518 (M+1)



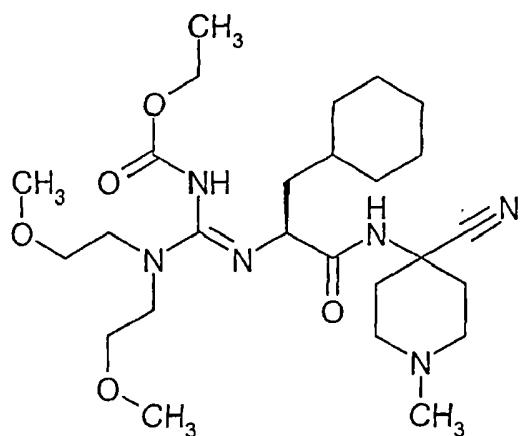
Etylester kyseliny {(3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



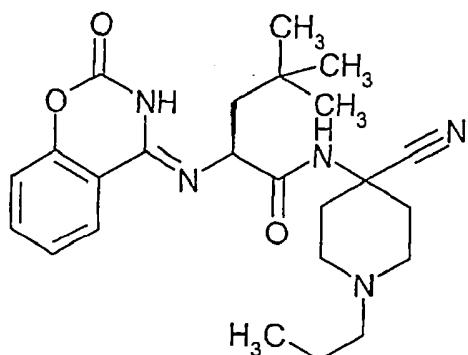
Etylester kyseliny {(1-metoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-metyl}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



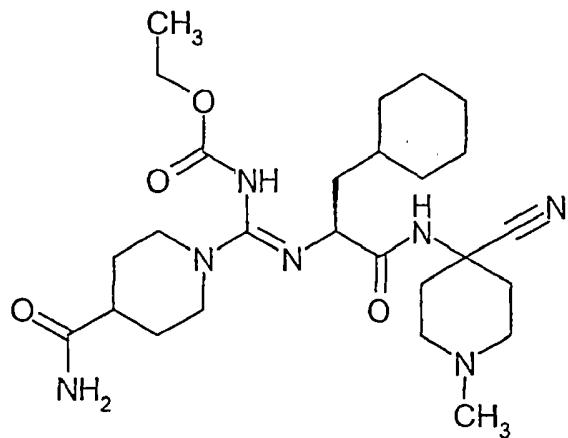
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]- (3-oxo-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 490 (M+1)



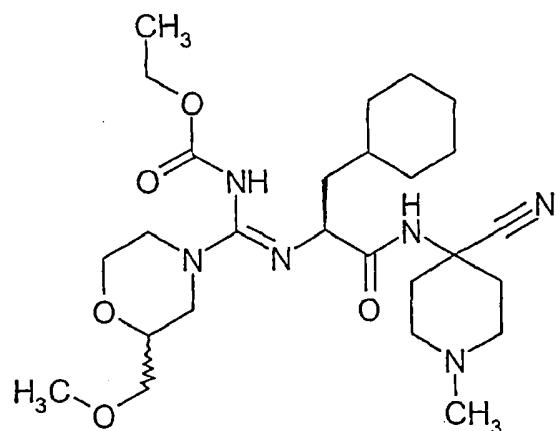
Etylester kyseliny {(1,5-dimétoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 523 (M+1)



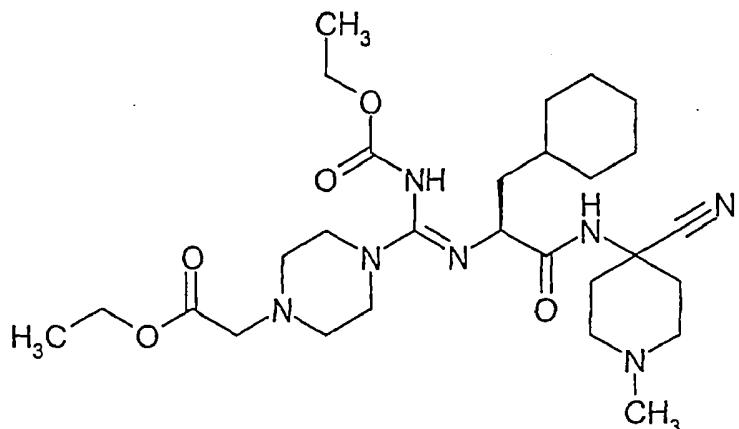
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 440 (M+1)



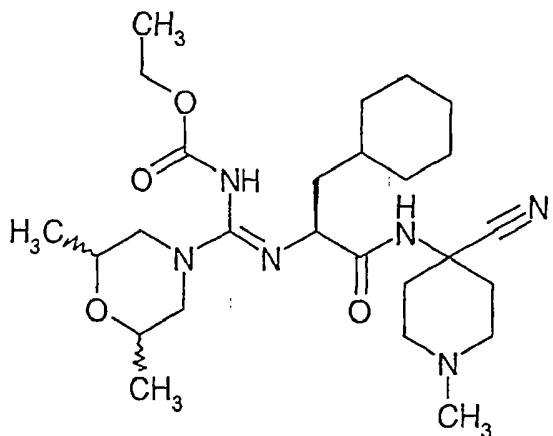
Etylester kyseliny $\{(4\text{-karbamoyl-piperidín-1-yl})-[1\text{-(4\text{-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}\} \text{-karbamovej}$; MS: 518 (M+1)



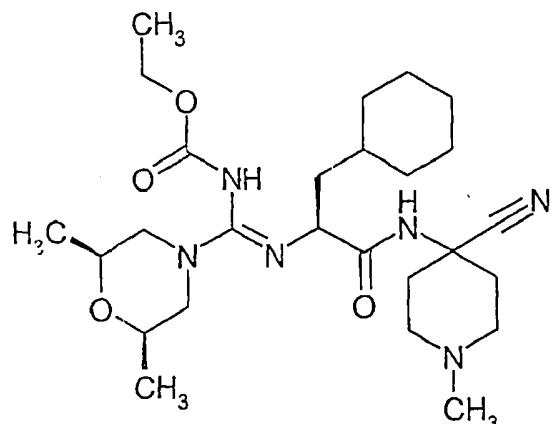
Etylester kyseliny $\{[1\text{-(4\text{-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-}(2\text{-metoxymethyl-morfolín-4-yl)-metyl}\} \text{-karbamovej}$; MS: 521 (M+1)



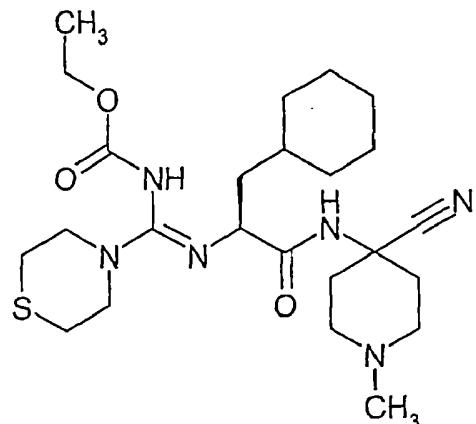
Etylester kyseliny $(4\text{-}\{[1\text{-(4\text{-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}\}-piperazín-1-yl)\text{-octovej}$; MS: 562 (M+1)



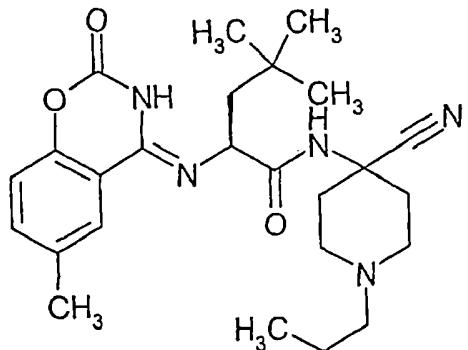
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



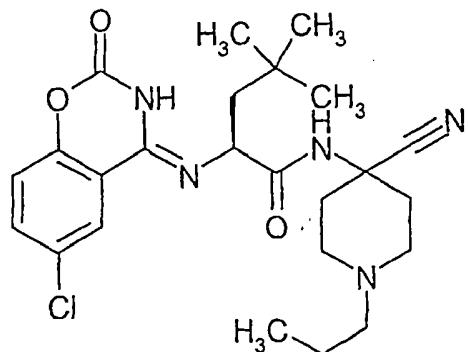
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



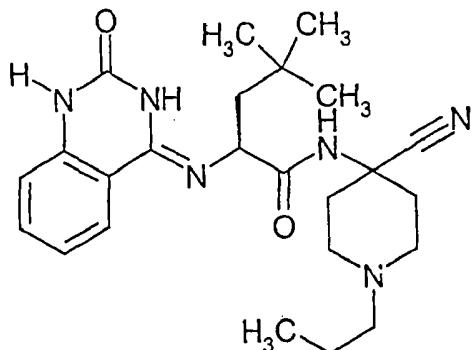
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-tiomorfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



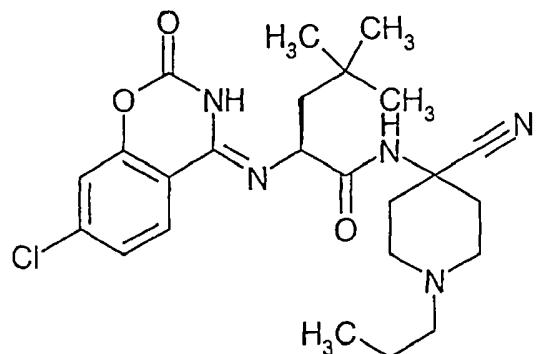
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazin-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



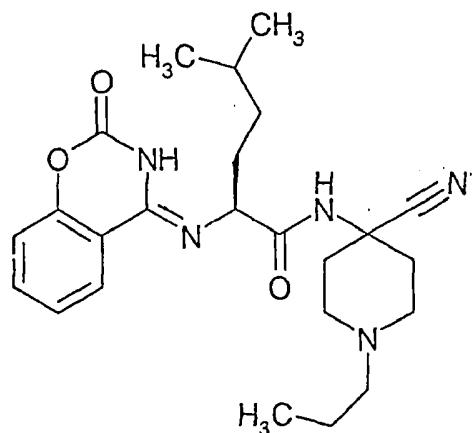
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazin-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



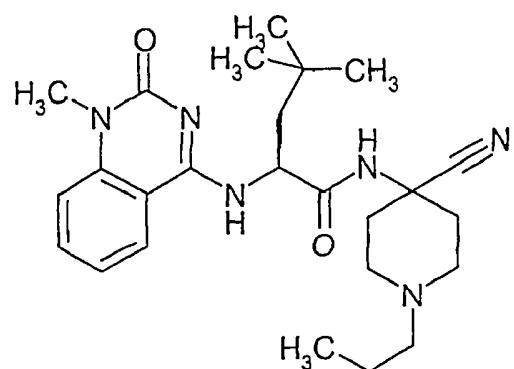
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 439 (M+1)



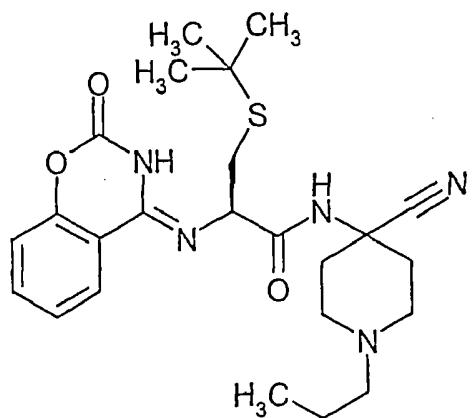
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



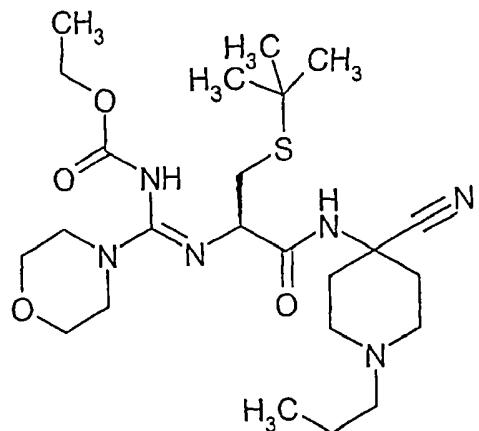
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 440 (M+1)



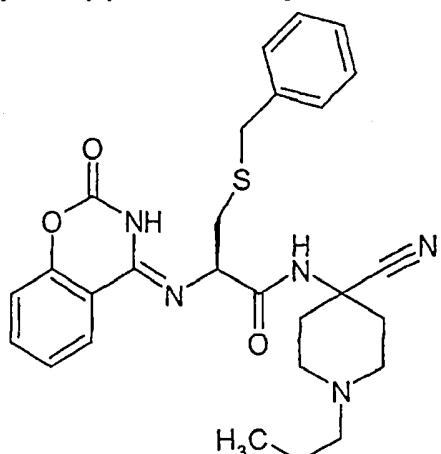
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 453 (M+1)



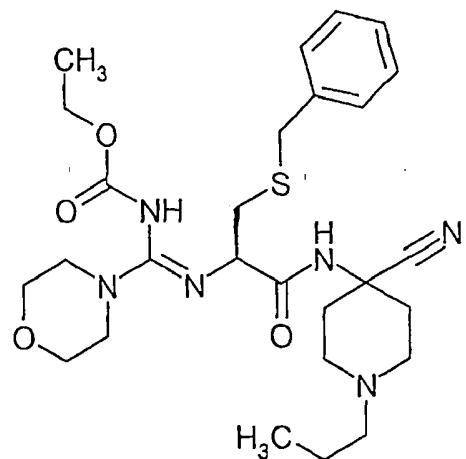
3-*terc*-Butylsulfanyl-*N*-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 472 (M+1)



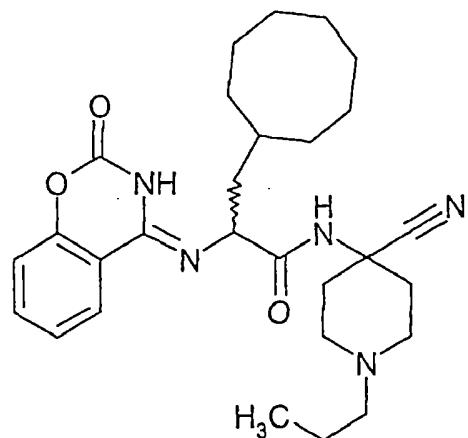
Etyester kyseliny {[2-*terc*-butylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-etylímino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 511 (M+1)



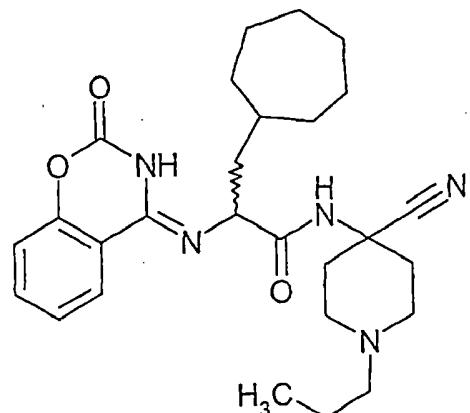
3-Benzylsulfanyl-*N*-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 506 (M+1)



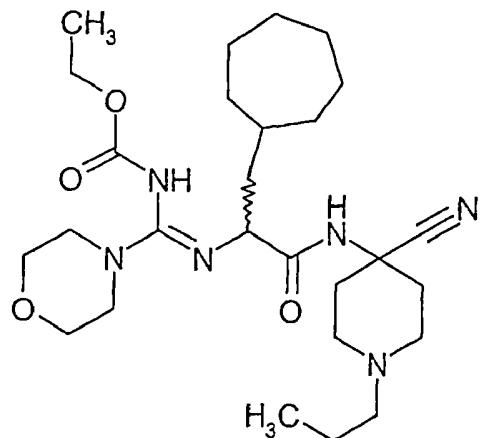
Etylester kyseliny {[2-benzylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-etylímino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



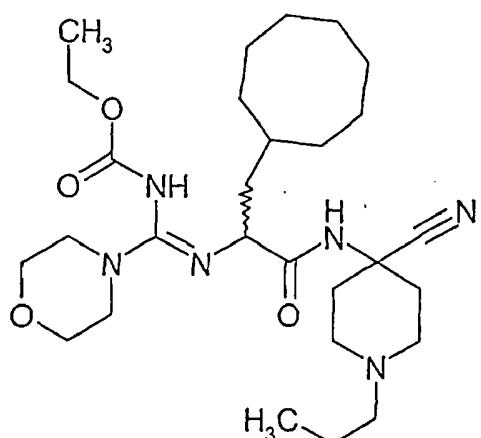
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



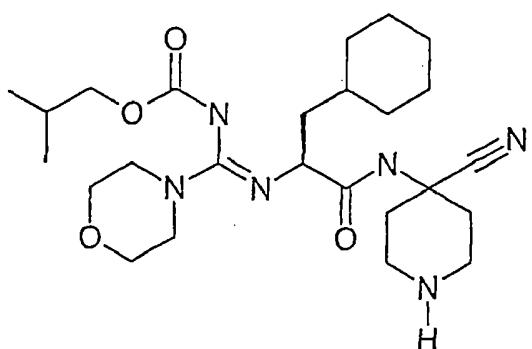
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 480 (M+1)



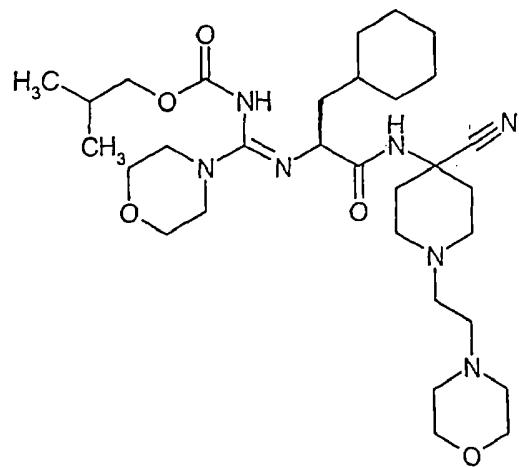
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



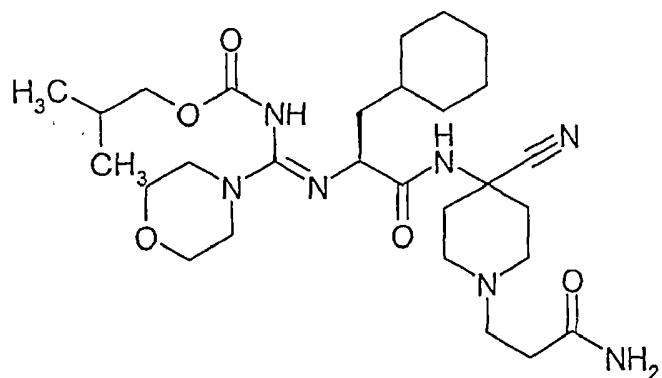
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



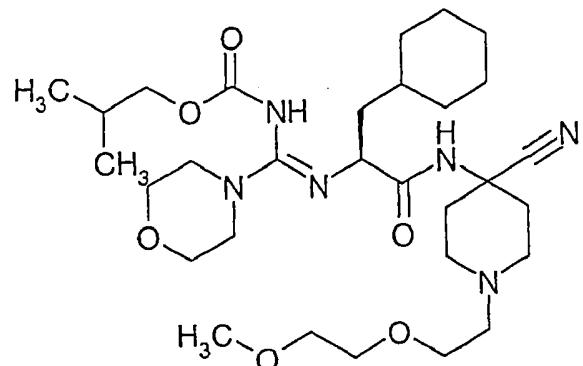
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyletylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



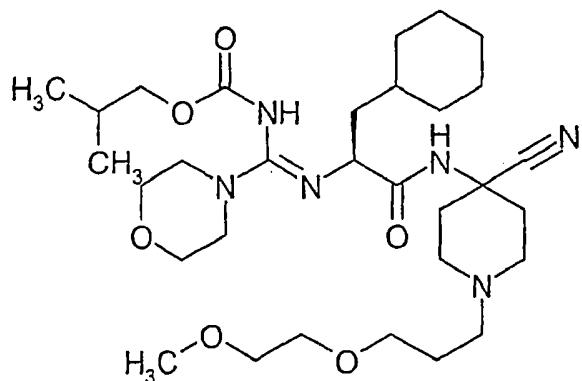
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 604 (M+1)



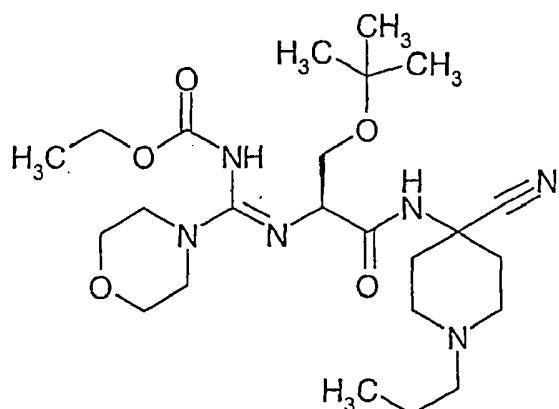
Izobutylester kyseliny {1-[1-(2-karbamoyl-etyl)-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 562 (M+1)



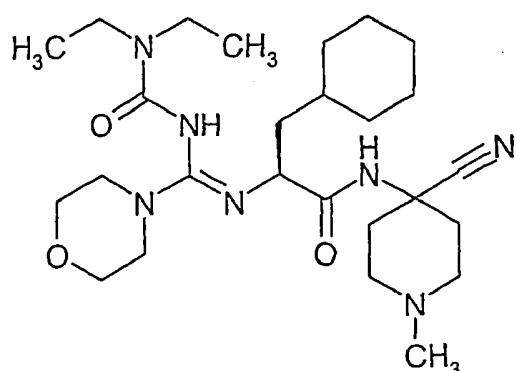
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 593 (M+1)



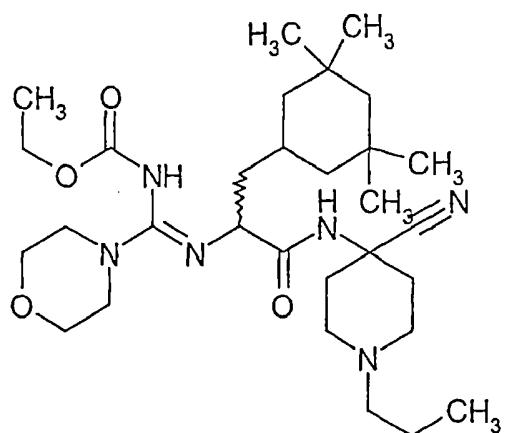
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-methoxyethoxy)propyl]-piperidin-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morpholin-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 607 (M+1)



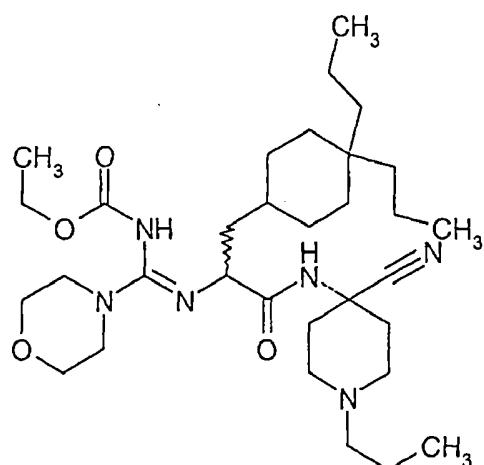
Etylester kyseliny {[2-terc-butoxy-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 495 (M+1)



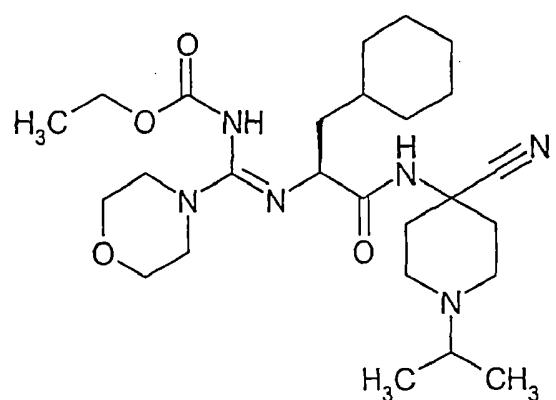
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-{{(dietylkarbamoylimino)morpholin-4-yl-metyl]-amino}-propiónamid; MS: 504 (M+1)



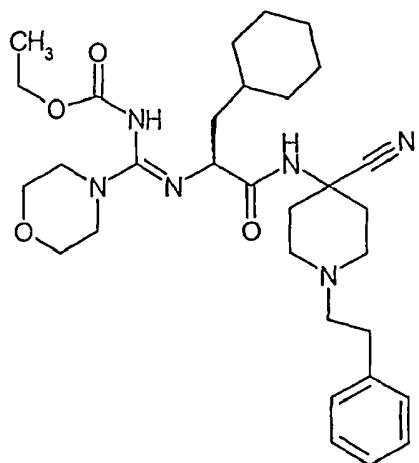
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(3,3,5,5-tetrametyl-cyklohexyl)-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 561 (M+1)



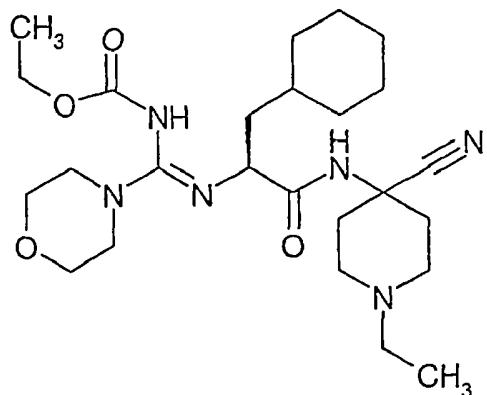
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(4,4-dipropyl-cyklohexyl)-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 589 (M+1)



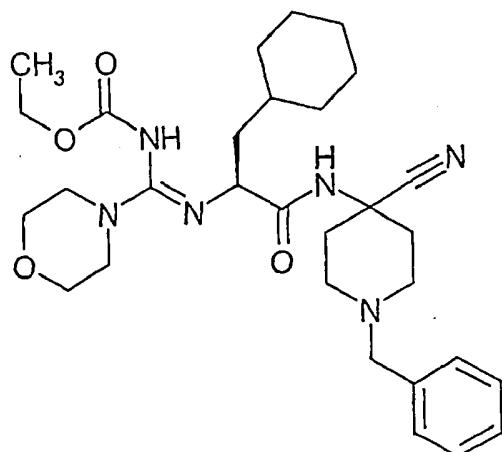
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



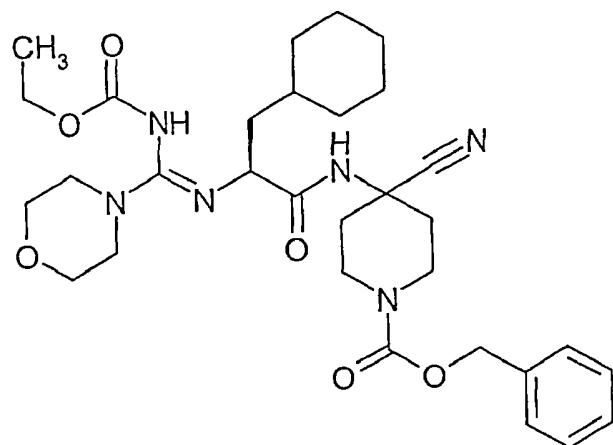
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 567 (M+1)



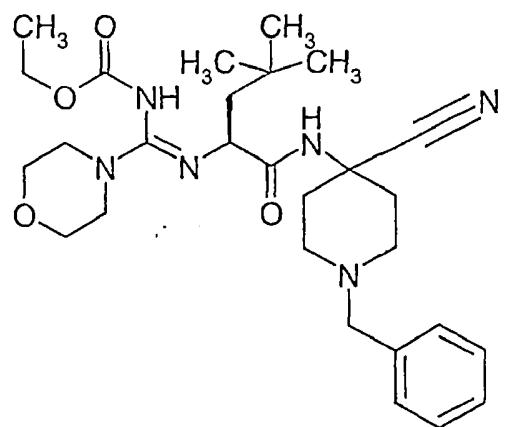
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



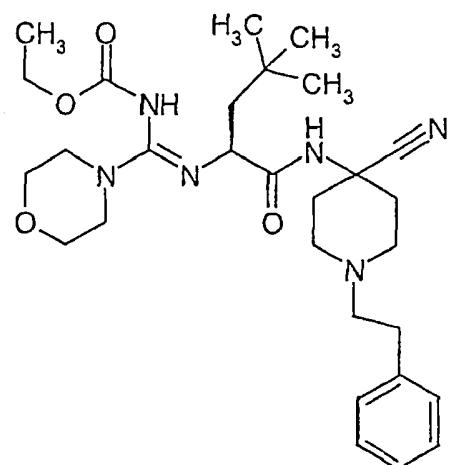
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 553 (M+1)



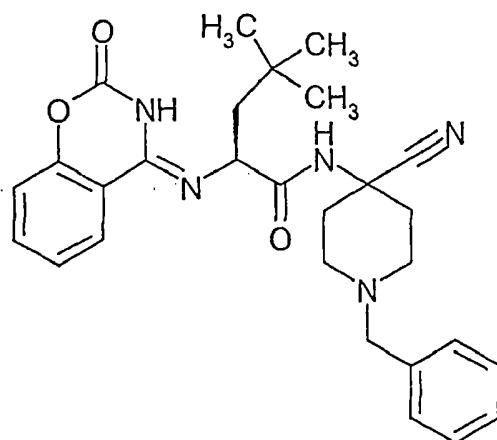
Benzylester kyseliny 4-kyano-4-{3-cyklohexyl-2-[(etoxykarbonylimino-morfolín-4-ylmethyl)-amino]-propionylamino}-piperidín-1-karboxylovej; MS: 597 (M+1)



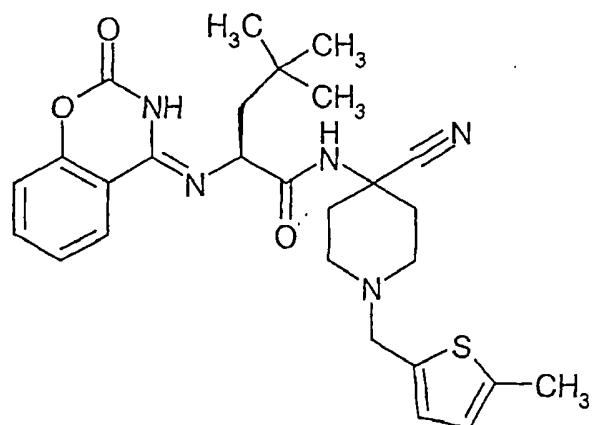
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 527 (M+1)



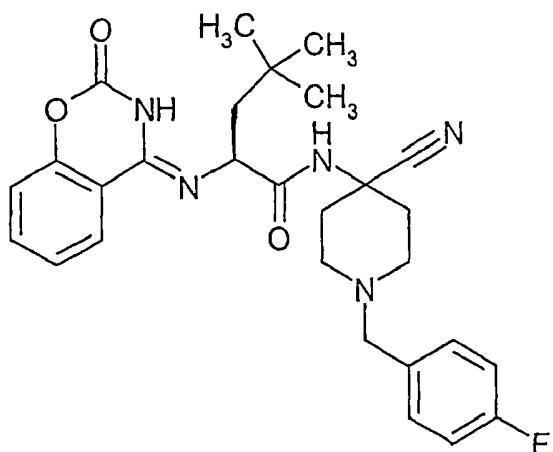
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 541 (M+1)



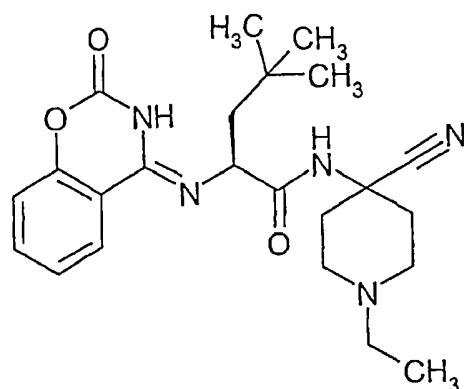
(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 488 (M+1)



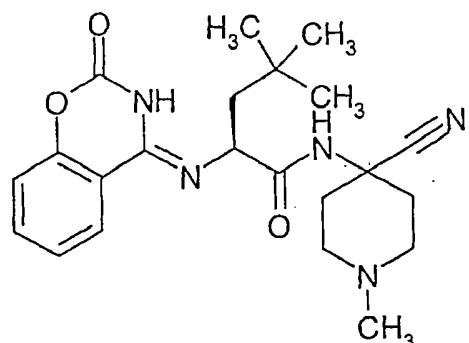
[4-Kyano-1-(5-metyltofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 508 (M+1)



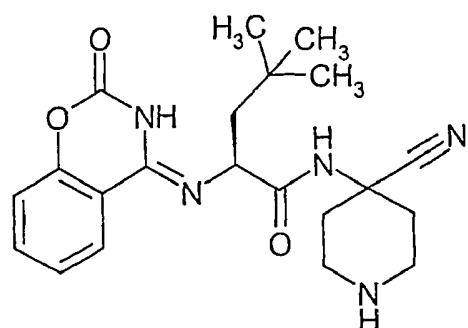
[4-Kyano-1-(4-fluorobenzyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 506 (M+1)



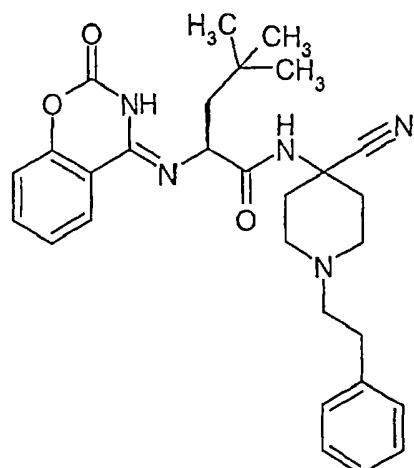
(4-Kyano-1-ethyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 426 (M+1)



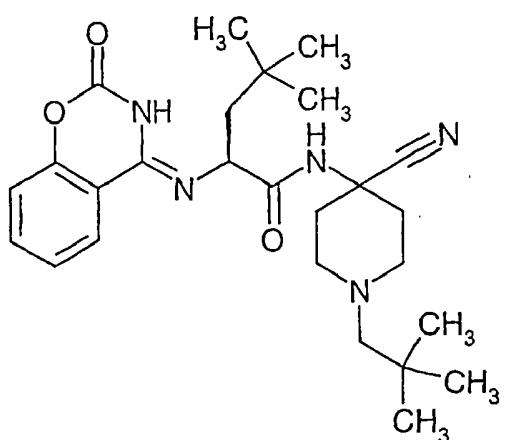
(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 412 (M+1)



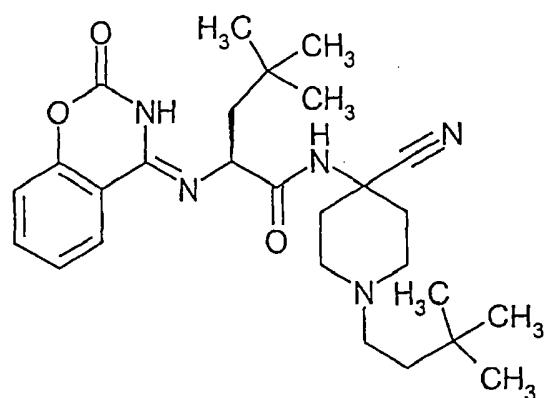
(4-Kyano-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 398 (M+1)



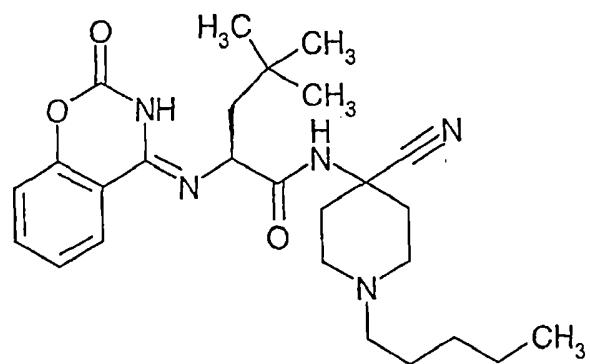
(4-Kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 502 (M+1)



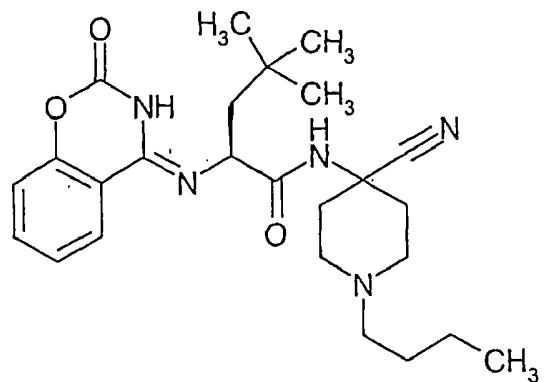
[4-Kyano-1-(2,2-dimethylpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



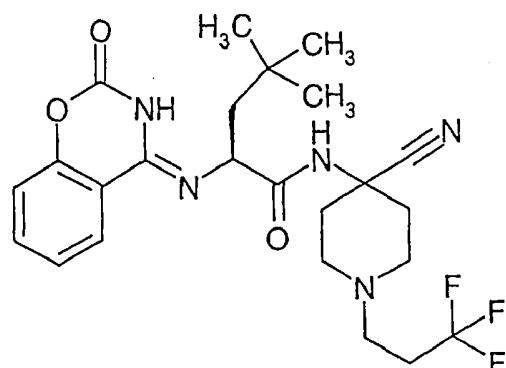
[4-Kyano-1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 482 (M+1)



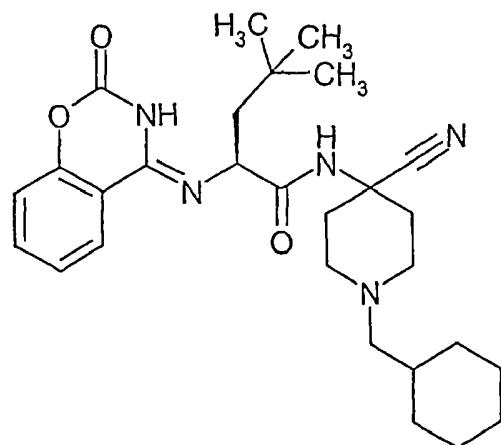
(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



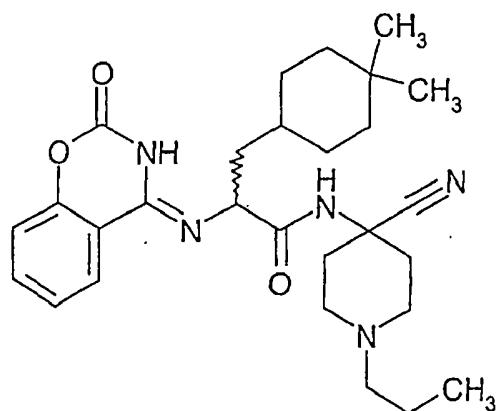
(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



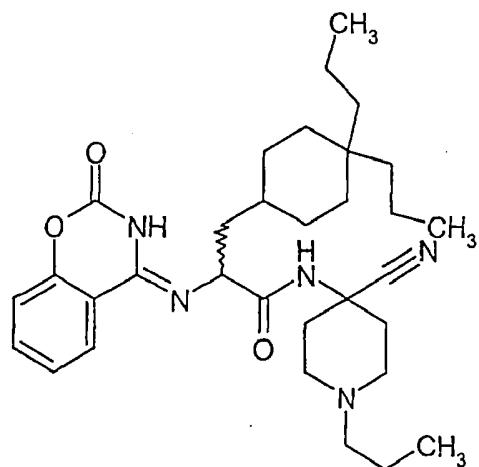
[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluórpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



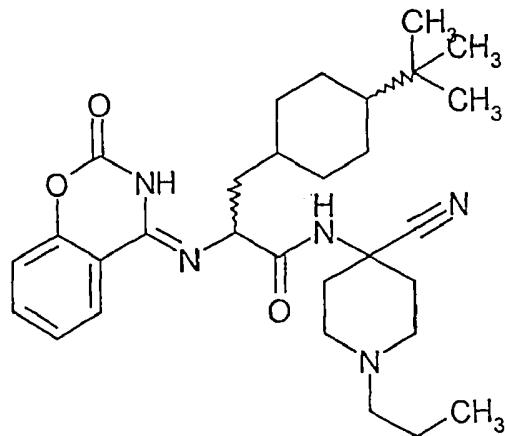
(4-Kyano-1-cyklohexylmethyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



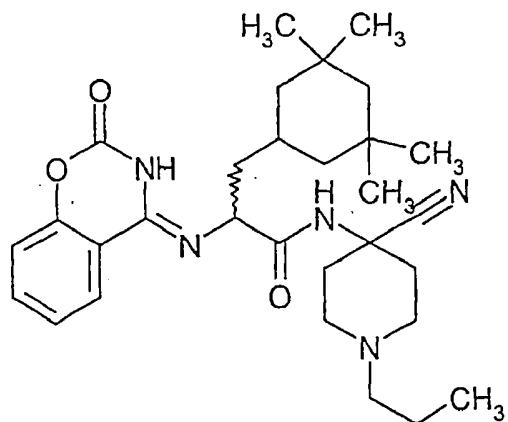
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimetylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



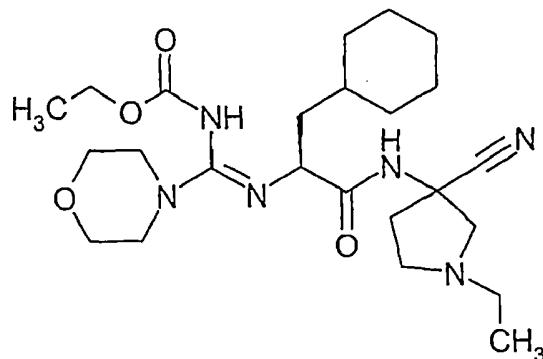
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dipropylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 550 (M+1)



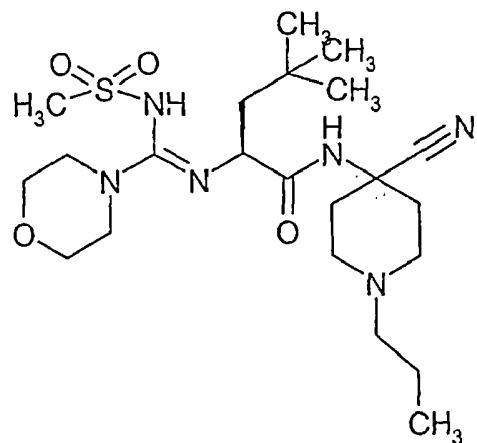
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 522 (M+1)



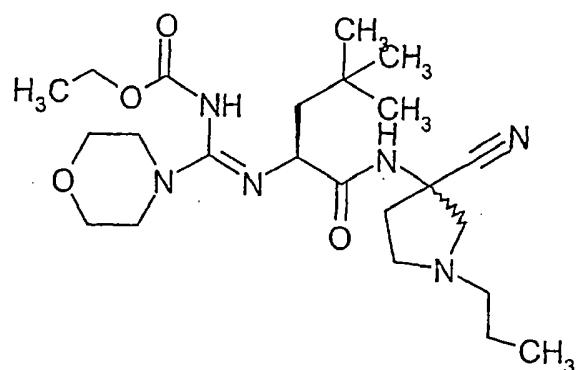
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(3,3,5,5-tetrametylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 522 (M+1)



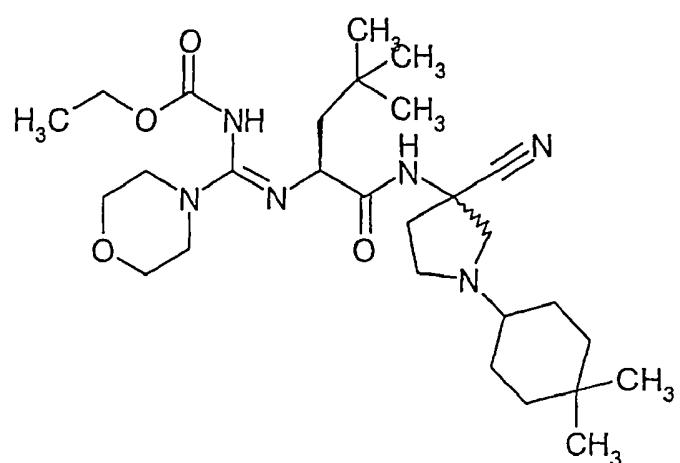
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 477 (M+1)



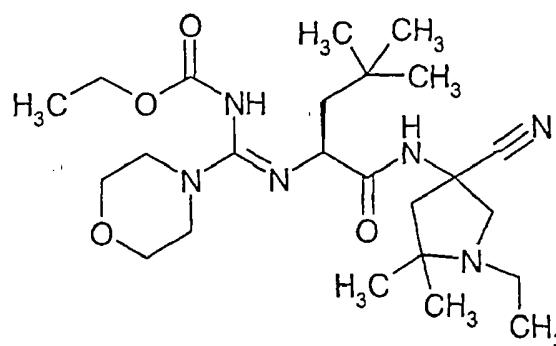
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)amid kyseliny 2-[(metánsulfonylimino-morfolín-4-yl-methyl)-amino]-4,4-dimetylpentánovej; MS: 485 (M+1)



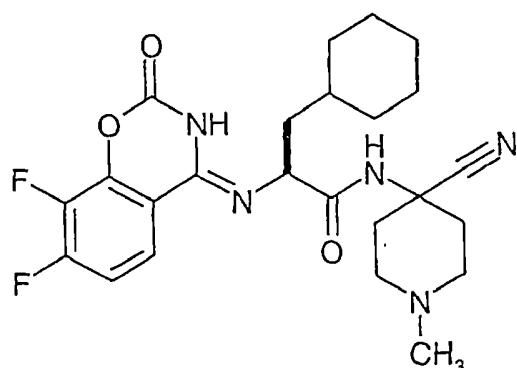
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-propyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



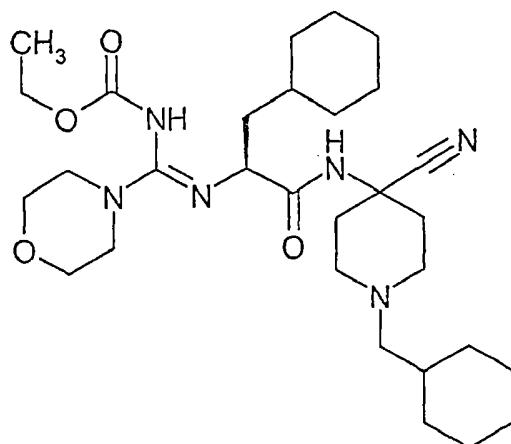
Etylester kyseliny ({1-[3-kyano-1-(4,4-dimetylcyklohexyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-3,3-dimetyl-butylamino}-morfolín-4-yl-metylén)-karbamovej; MS: 533 (M+1)



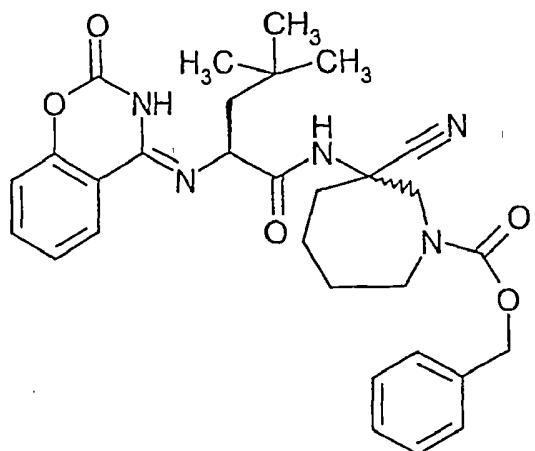
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-ethyl-5,5-dimethyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 479 (M+1)



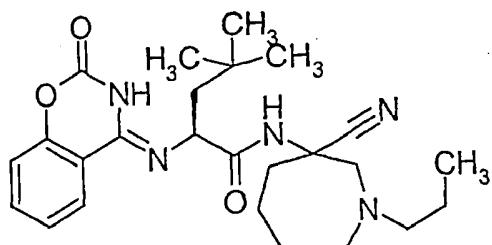
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 474 (M+1)



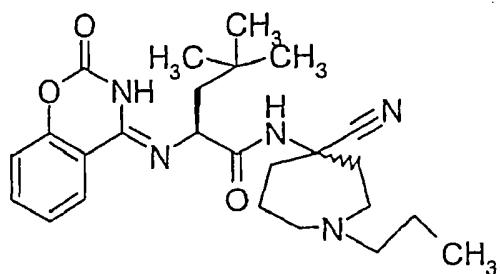
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmethyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 559 (M+1)



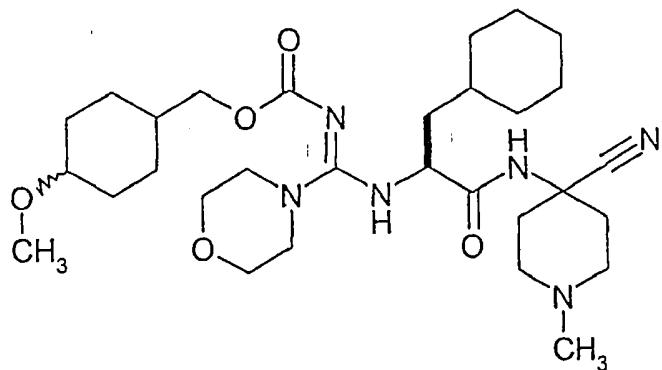
Benzylester kyseliny 3-kyano-3-[4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanoylamino]-azepán-1-karboxylovej; MS: 546 (M+1)



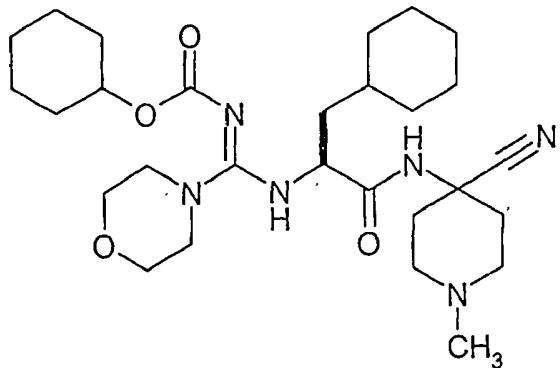
(3-Kyano-1-propyl-azepán-3-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



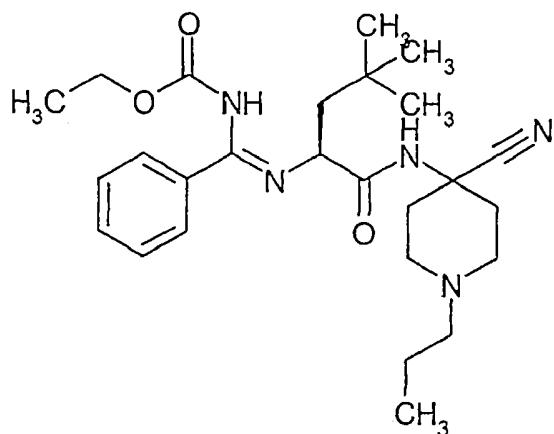
(4-Kyano-1-propyl-azepán-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



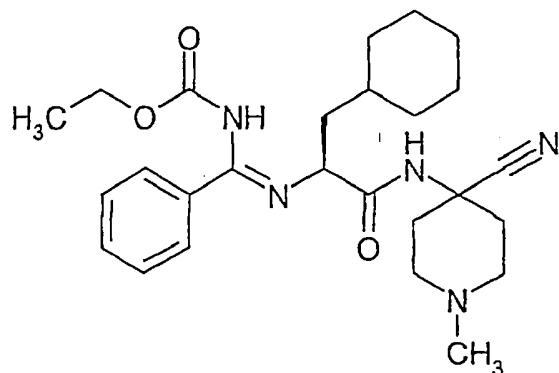
4-Metoxy-cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 575 (M+1)



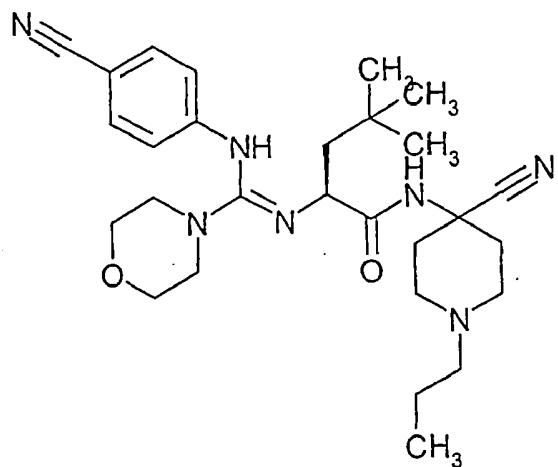
Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 531 (M+1)



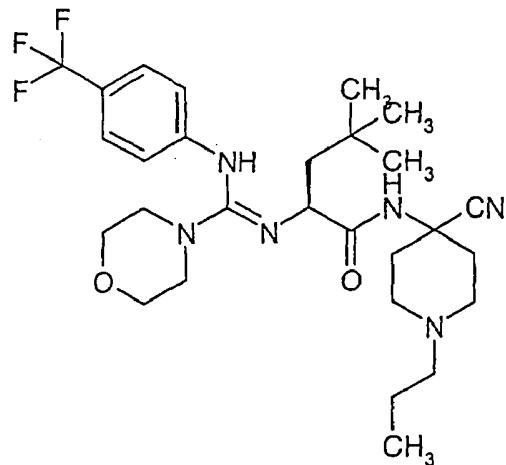
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butyl-amino]-fenylnetylén}-karbamovej; MS: 470 (M+1)



Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; MS: 468 (M+1)

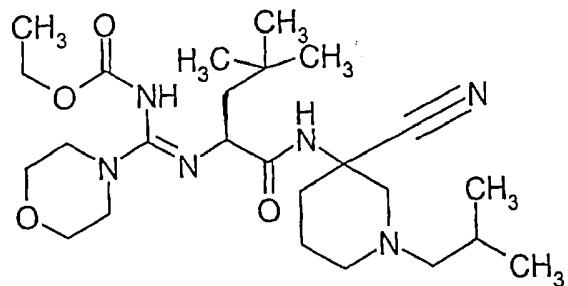


(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-{[N-(4-kyanofenyl)-morfolín-4-karboximidoyl]-amino}-4,4-dimethylpentánovej; MS: 508 (M+1)

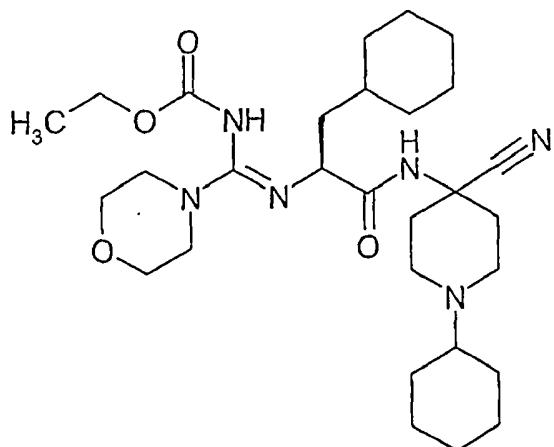


(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-{[N-(4-trifluórmetyl-fenyl)-morfolín-4-karboximidoyl]-amino}-pentánovej; MS: 551 (M+1).

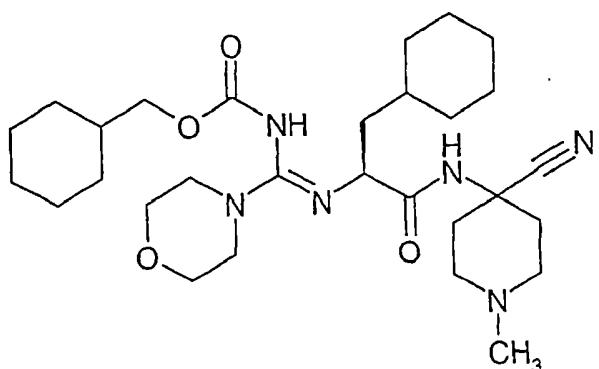
Nasledujúce zlúčeniny sú výhodné zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib:



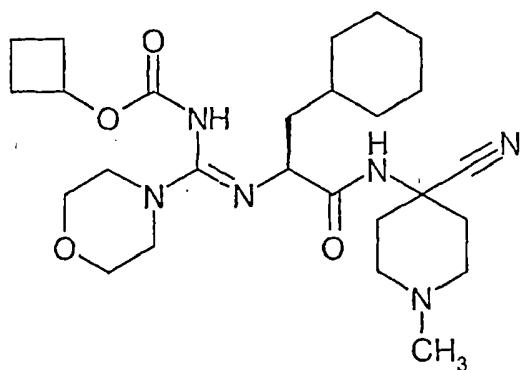
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-izobutylpiperidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



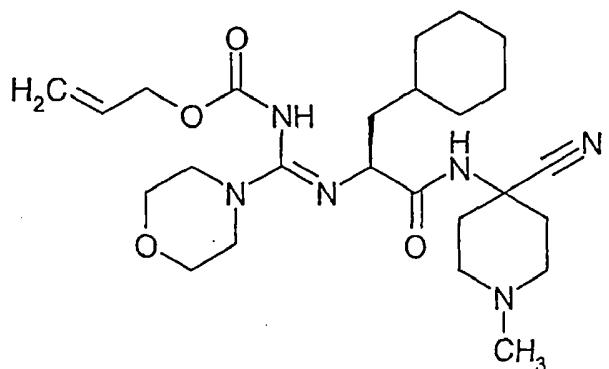
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



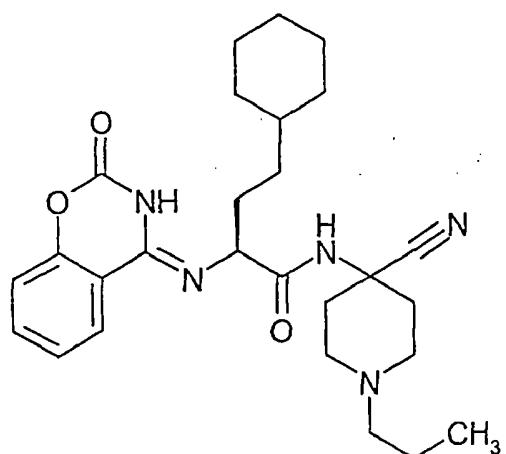
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



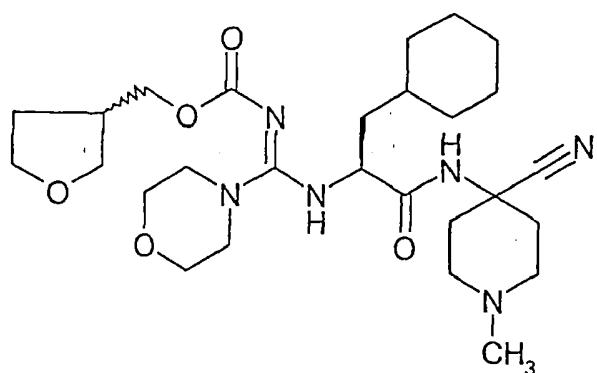
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



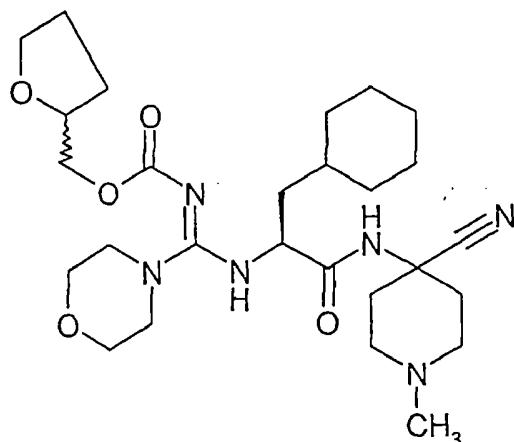
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



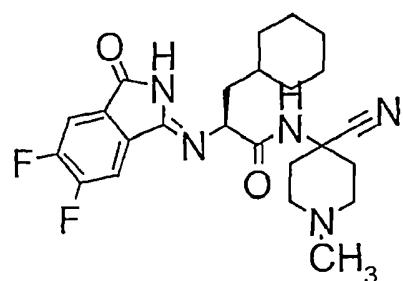
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 480 (M+1)



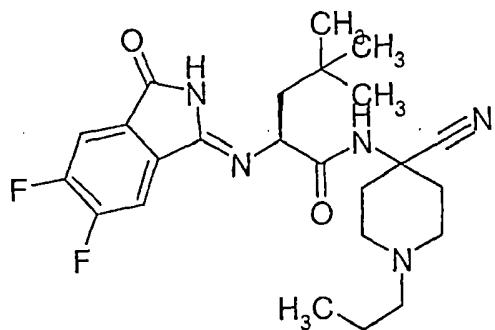
Tetrahydrofuran-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



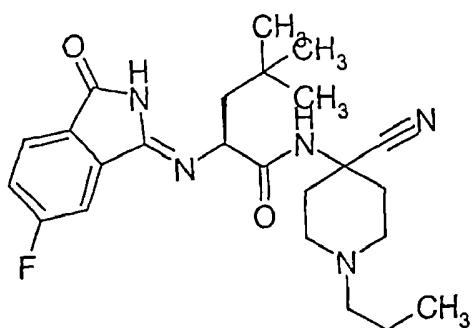
Tetrahydrofuran-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



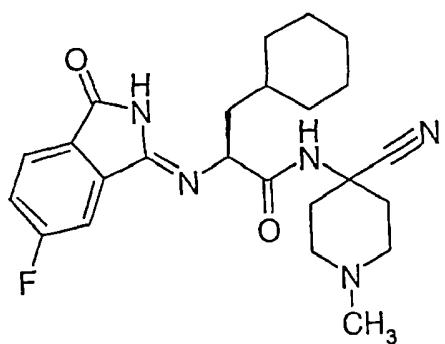
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 458 (M+1)



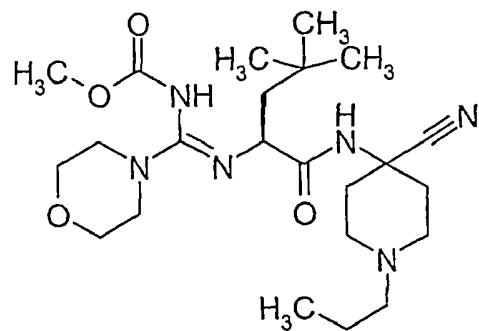
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimethylpentánovej; MS: 460 (M+1)



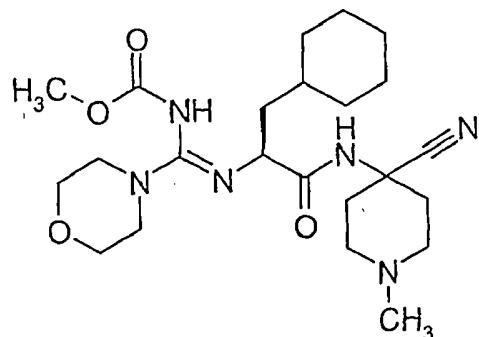
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimethylpentánovej; MS: 442 (M+1)



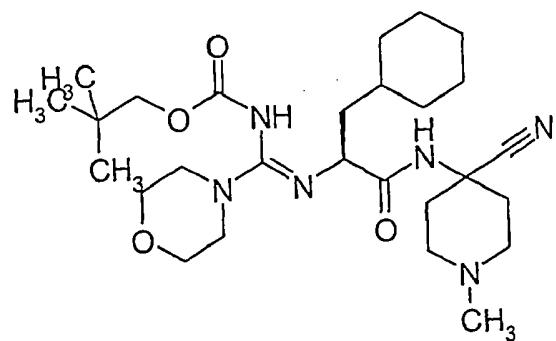
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidin-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 440 (M+1)



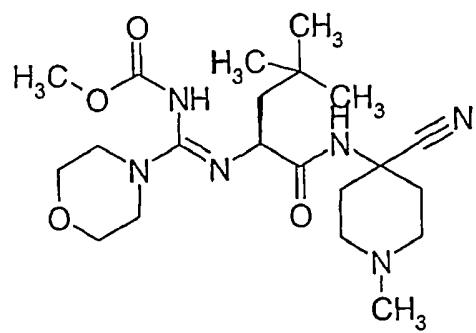
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



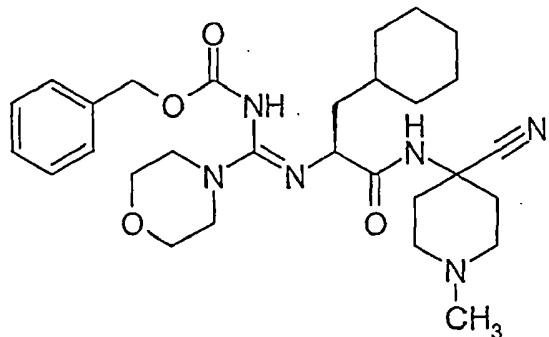
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



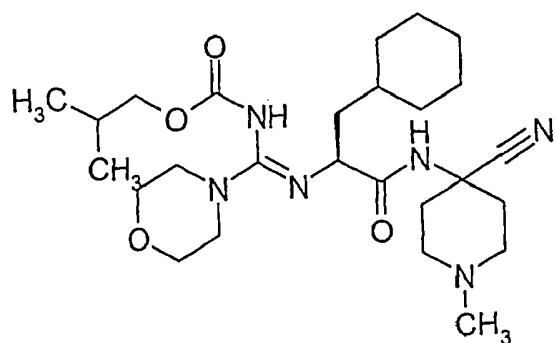
2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



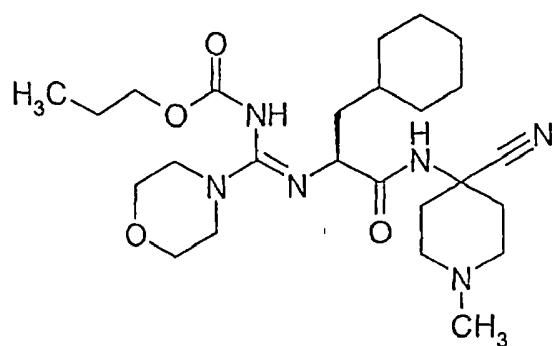
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 437 (M+1)



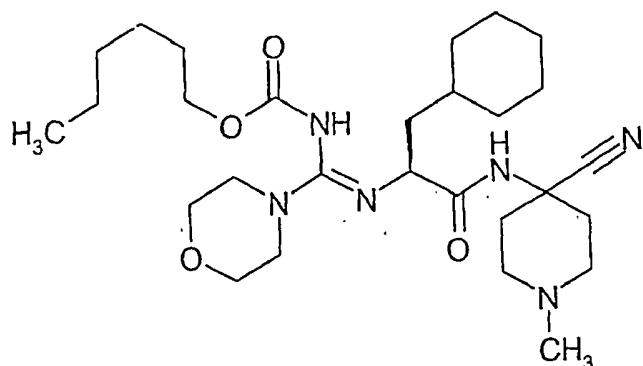
Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 539 (M+1)



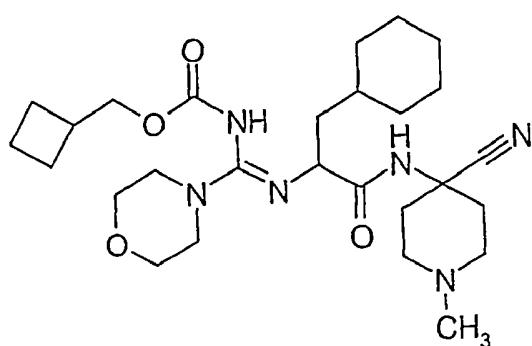
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



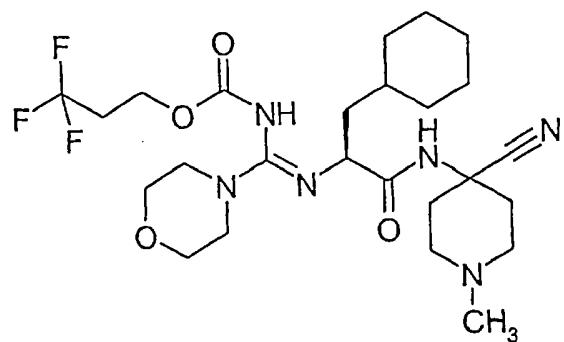
Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



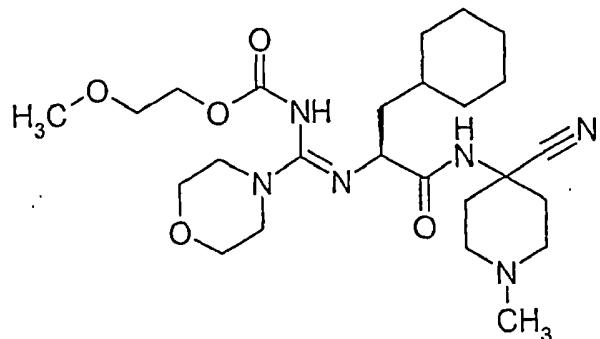
Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



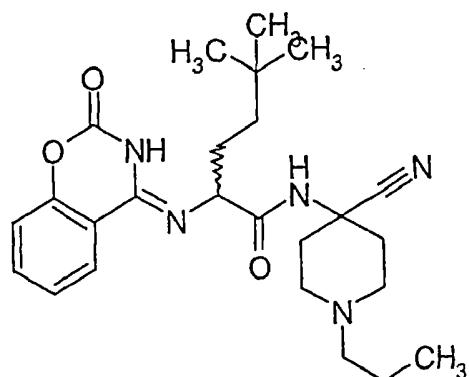
Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 517 (M+1)



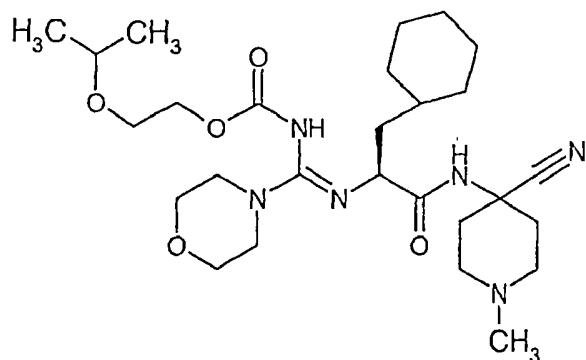
3,3,3-Trifluoropropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



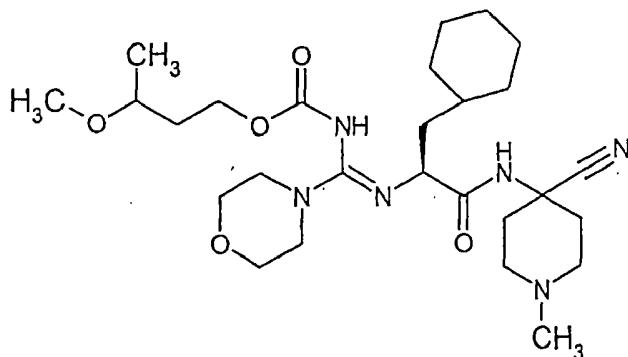
2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 507 (M+1)



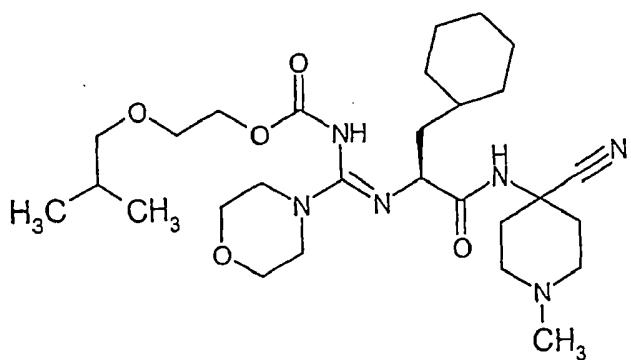
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 454 (M+1)



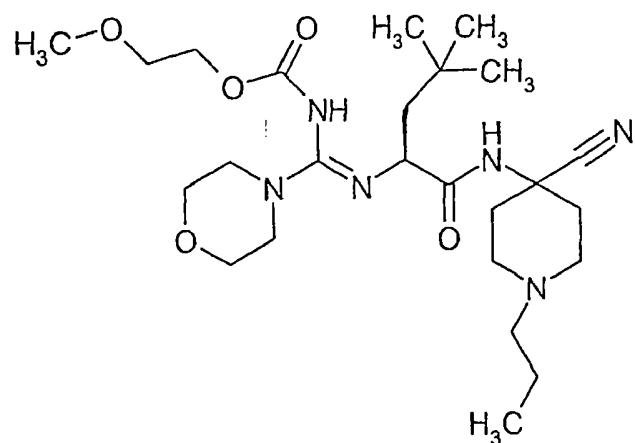
2-Izopropoxyylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



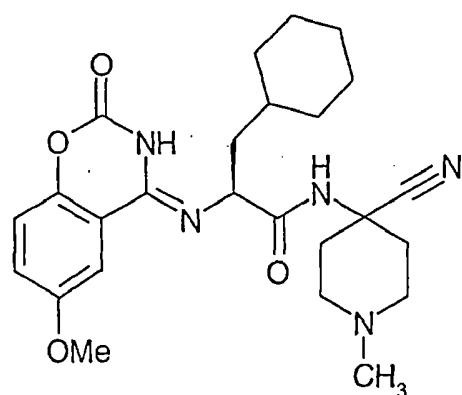
3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



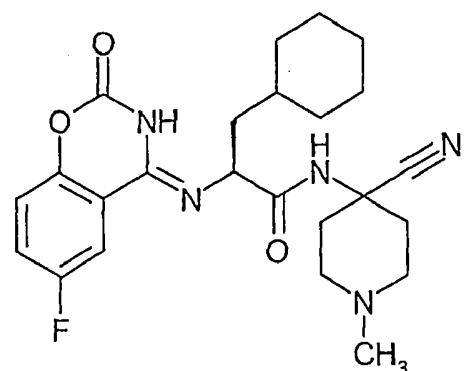
2-Izobutoxyylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 549 (M+1)



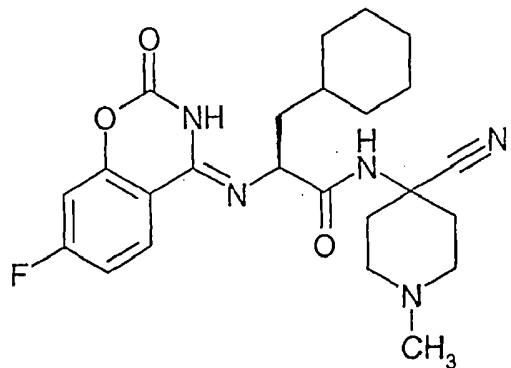
2-Metoxyetylestero kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-di-metyl-butylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 509 (M+1)



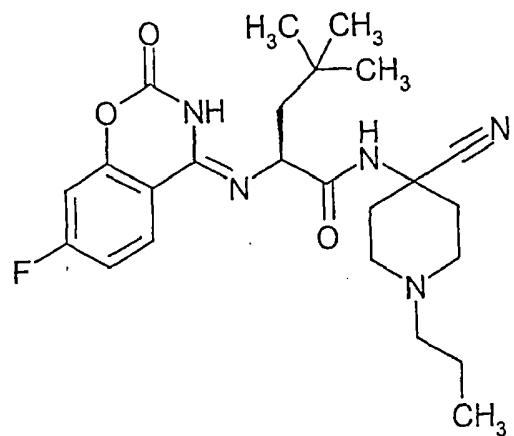
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



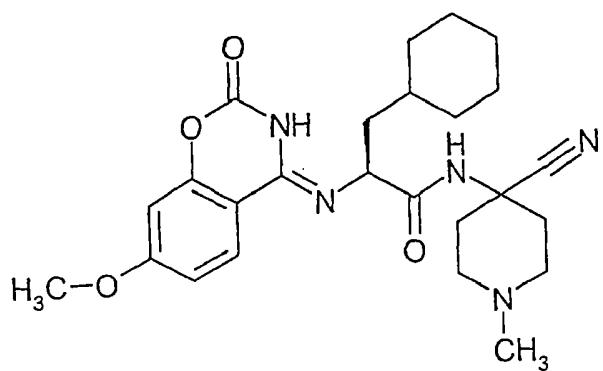
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



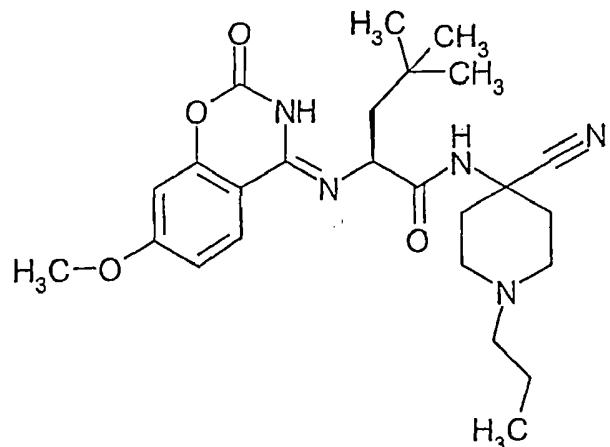
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



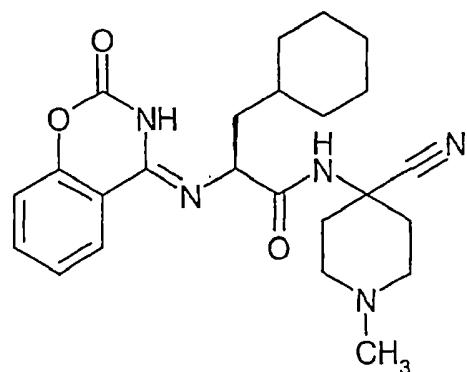
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej; MS: 458 (M+1)



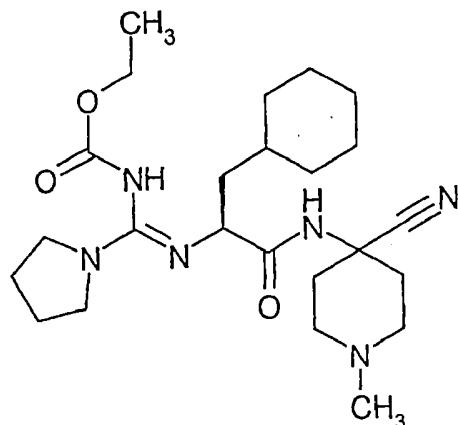
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



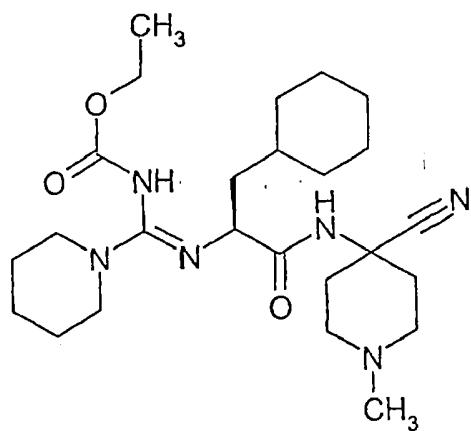
(4-Kyano-1-propylpiperidin-4-yl)amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-5,5-dimethyl-hexánovej; MS: 470 (M+1)



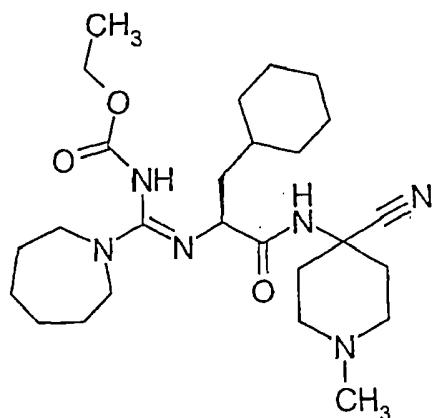
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidin-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 438 (M+1)



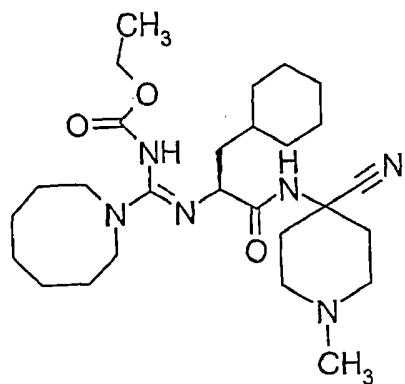
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-pyrolidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 461 (M+1)



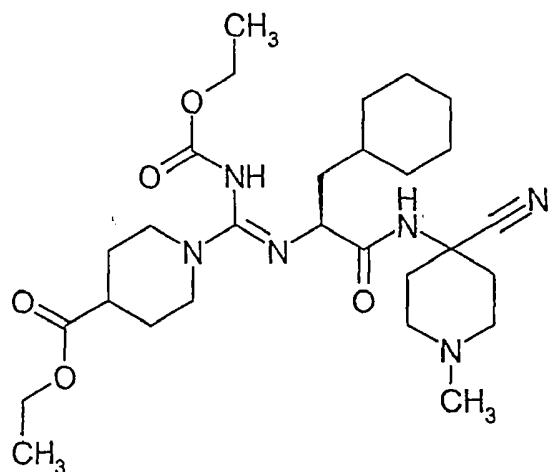
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-piperidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 475 (M+1)



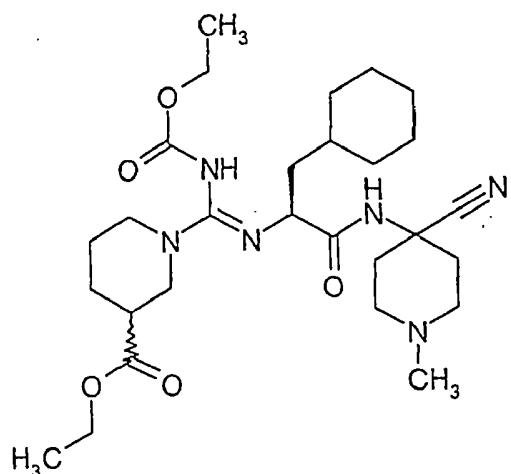
Etyester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



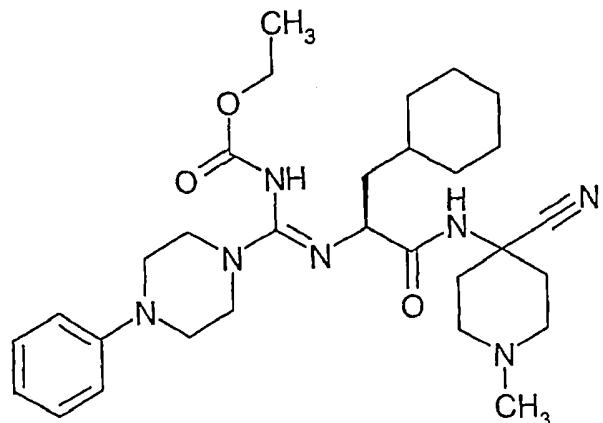
Etyester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



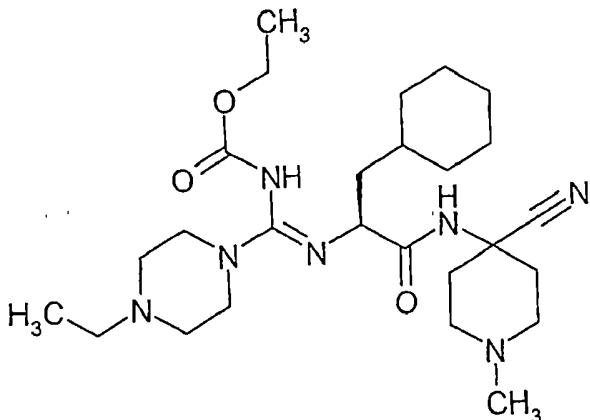
Etylester kyseliny 1-{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxkarbonylamino-metyl}-piperidin-4-karboxylovej; MS: 547 (M+1)



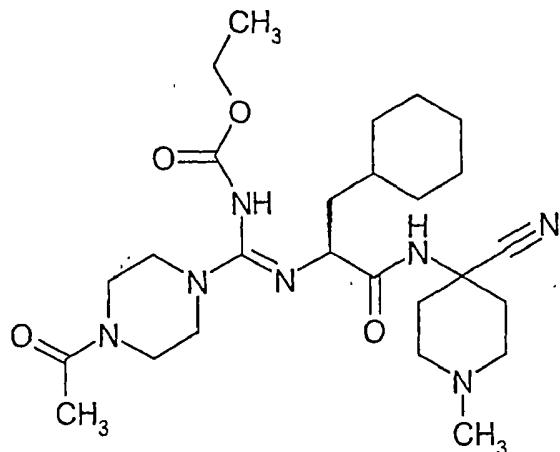
Etylester kyseliny 1-{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxkarbonylamino-metyl}-piperidin-3-karboxylovej; MS: 547 (M+1)



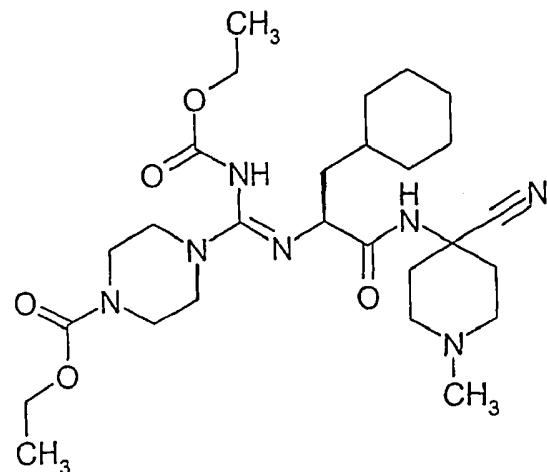
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 552 (M+1)



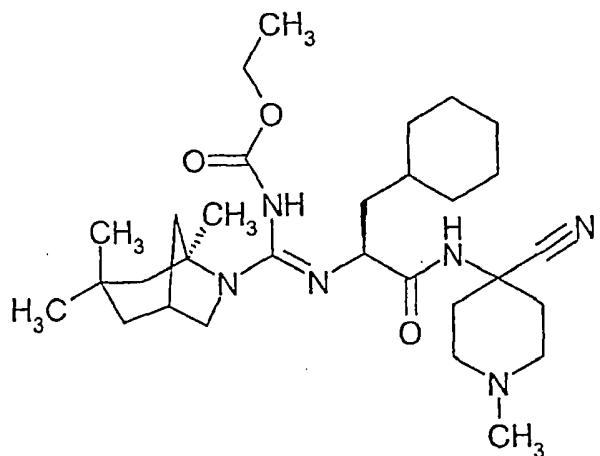
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-[4-etylpirerazín-1-yl]-metyl}-karbamovej; MS: 504 (M+1)



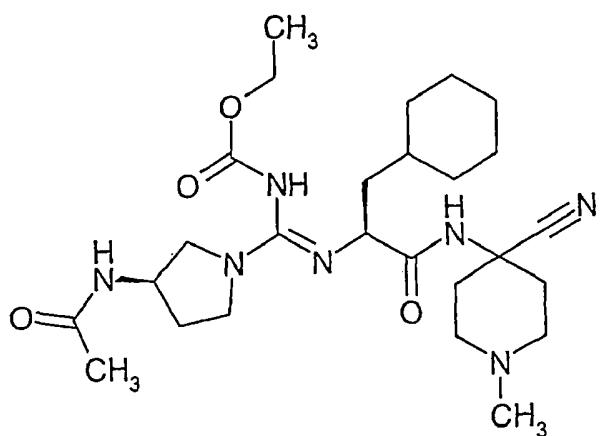
Etylester kyseliny {(4-acetyl-piperazín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 518 (M+1)



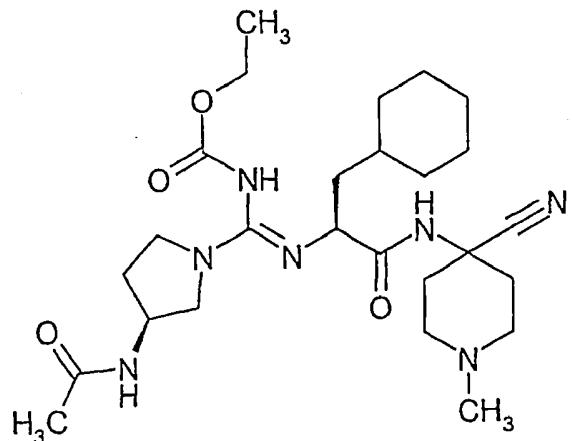
Etylester kyseliny 4-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperazín-1-karboxylovej; MS: 548 (M+1)



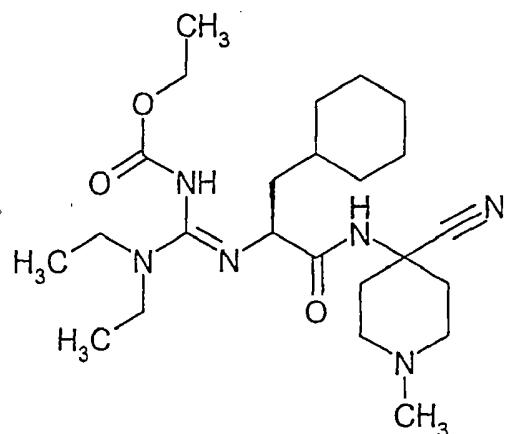
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]- (3,3,5-trimetyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]okt-6-yl)-metyl}karbamovej; MS: 543 (M+1)



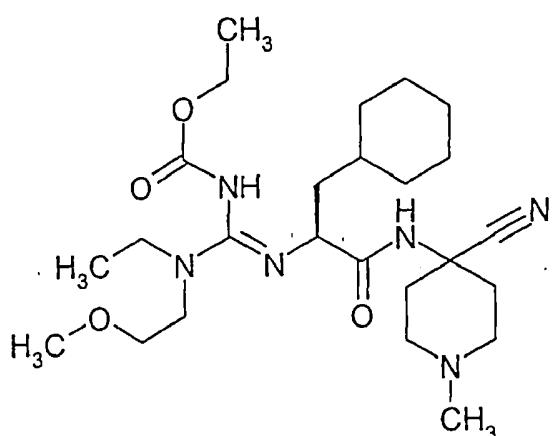
Etylester kyseliny {(3-acetylamino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}karbamovej; MS: 518 (M+1)



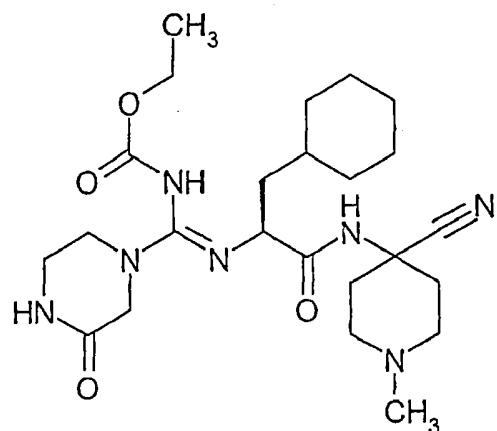
Etylester kyseliny {(3-acetylamino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}karbamovej; MS: 518 (M+1)



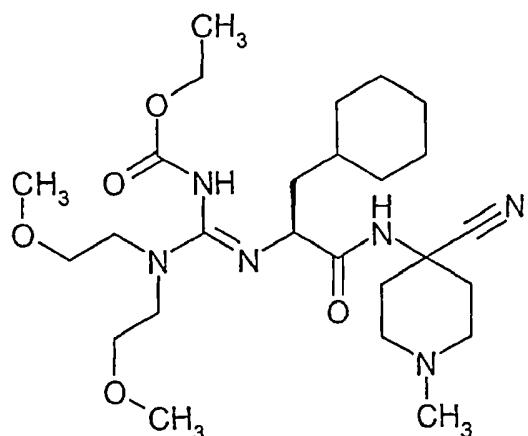
Etylester kyseliny {3-azapent-3-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



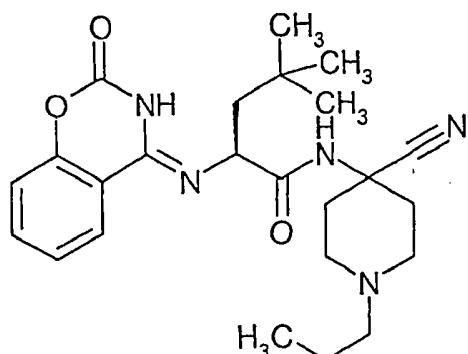
Etylester kyseliny {(1-metoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



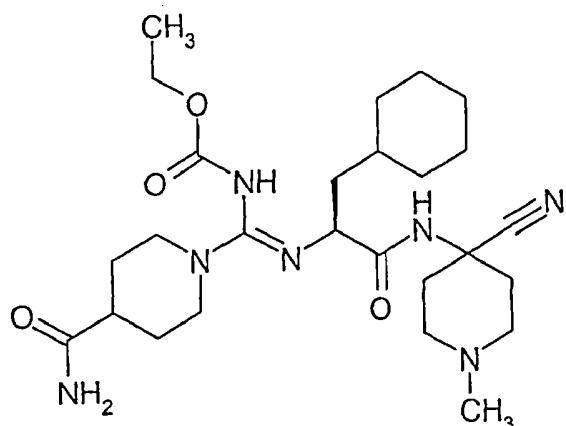
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-[3-oxo-piperazín-1-yl]-metyl}-karbamovej; MS: 490 (M+1)



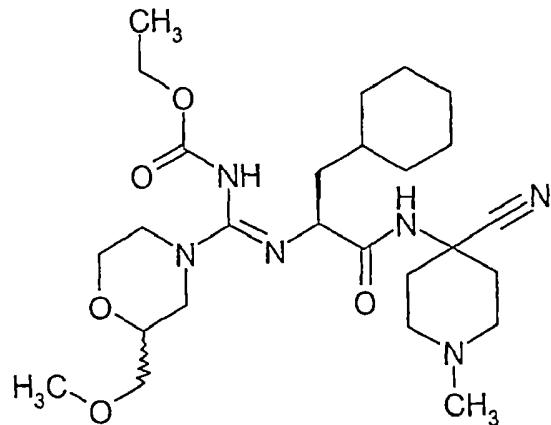
Etylester kyseliny {(1,5-dimetoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 523 (M+1)



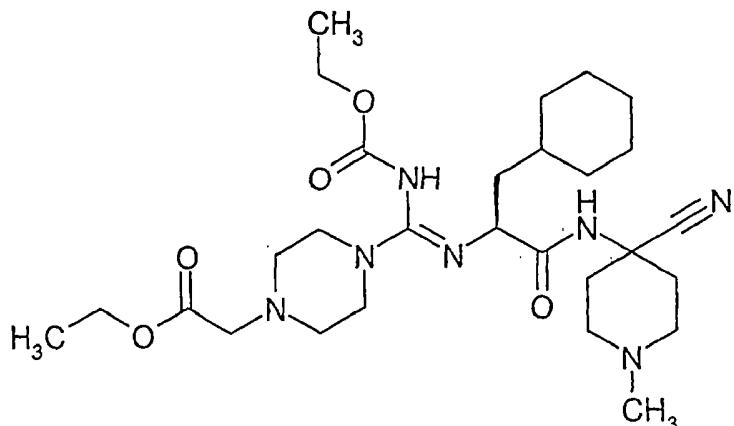
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 440 (M+1)



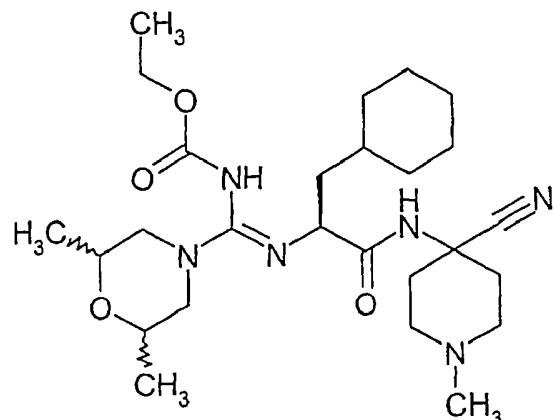
Etylester kyseliny {(4-karbamoyl-piperidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-metyl}-karbamovej; MS: 518 (M+1)



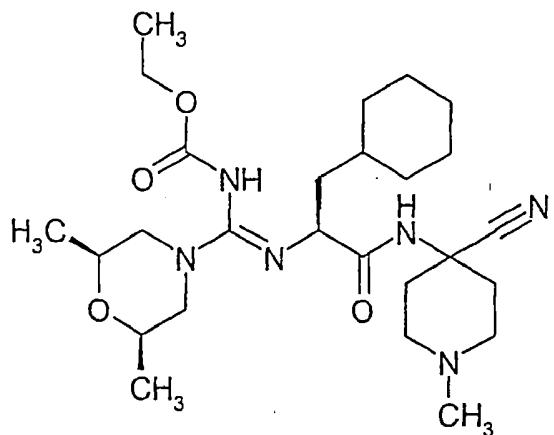
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2-metoxymetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 521 (M+1)



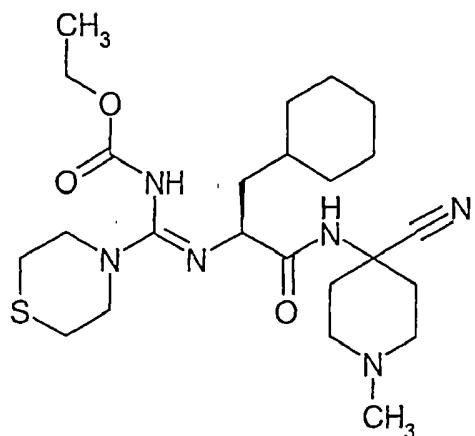
Etyester kyseliny (4-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperazín-1-yl)-octovej; MS: 562 (M+1)



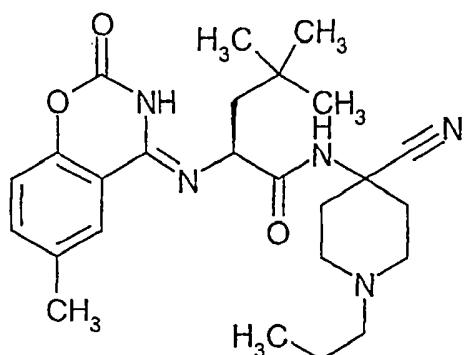
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimethyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



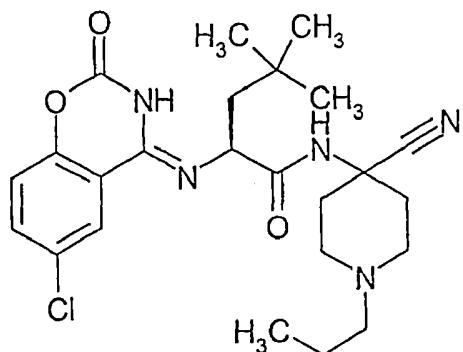
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



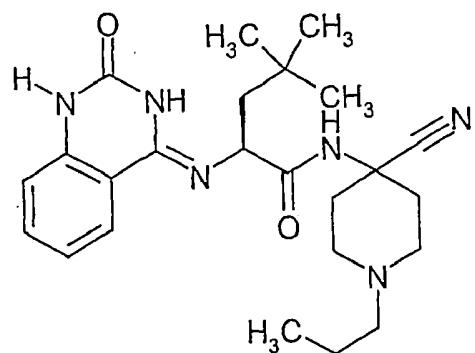
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-tiomorfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



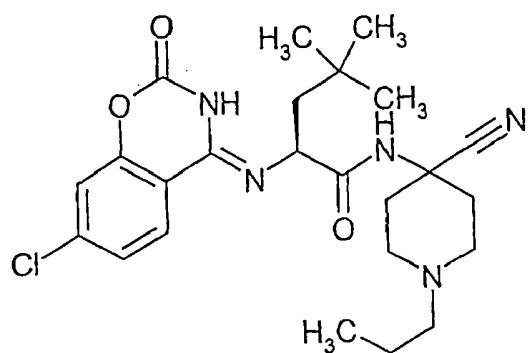
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



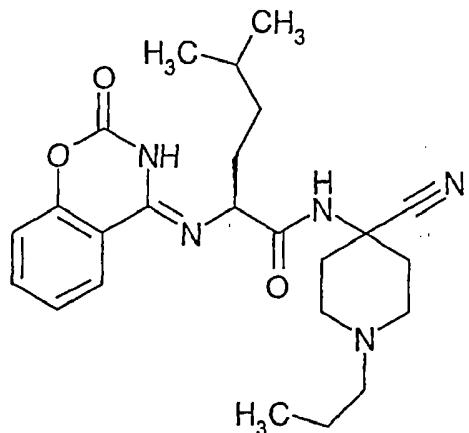
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



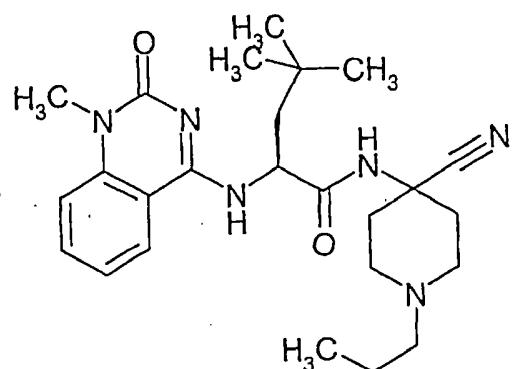
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 439 (M+1)



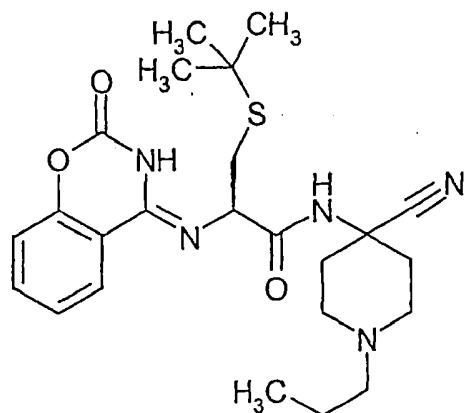
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



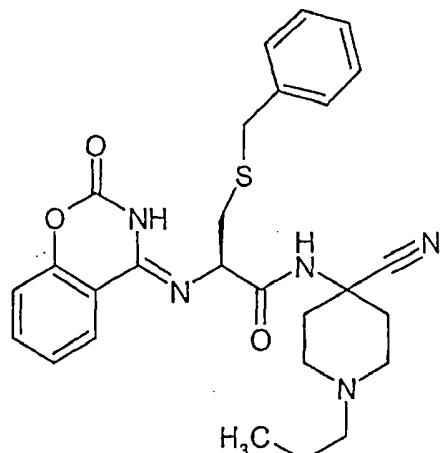
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 440 (M+1)



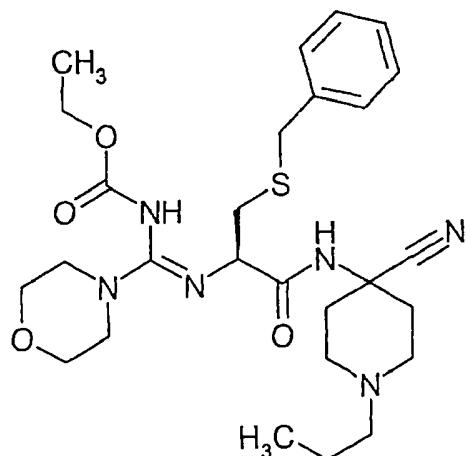
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 453 (M+1)



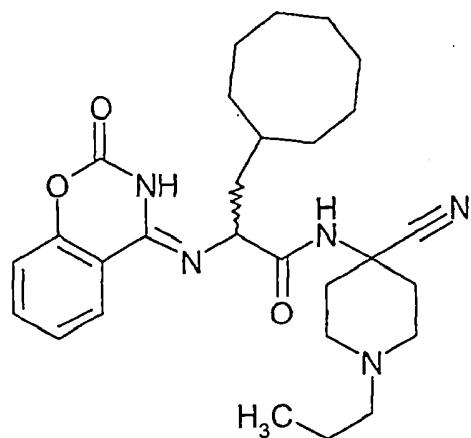
3-terc-Butylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 472 (M+1)



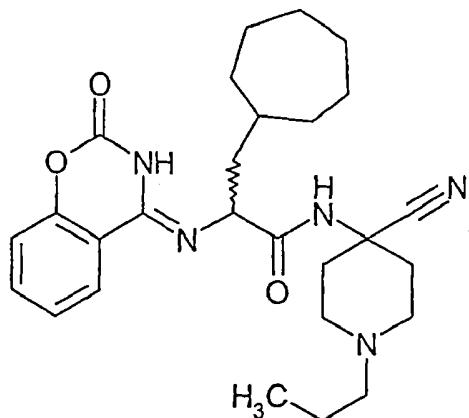
3-Benzylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 506 (M+1)



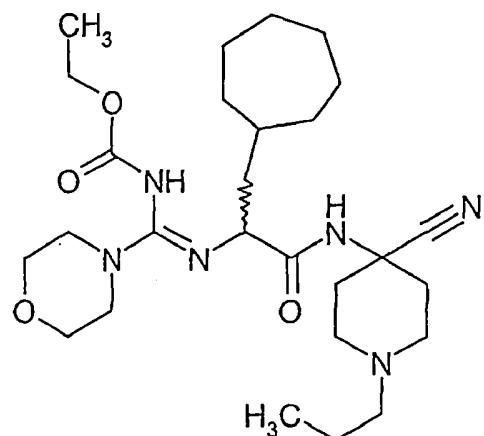
Etylester kyseliny {[2-benzylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



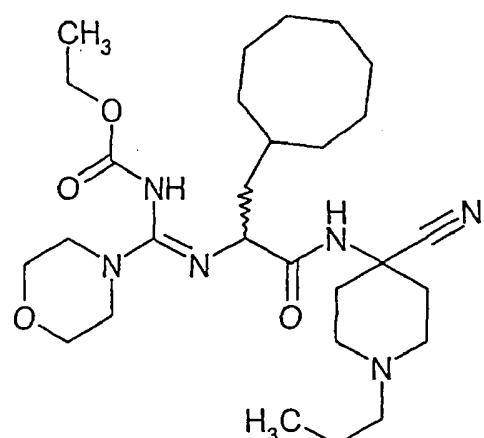
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklookyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



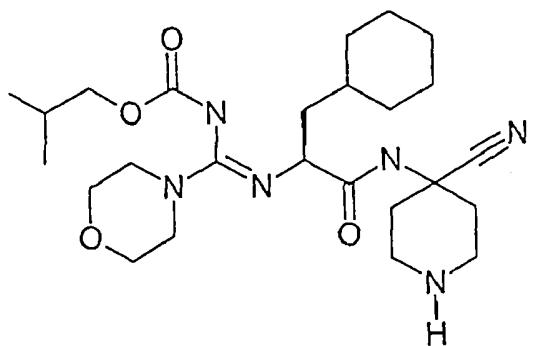
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e]-[1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 480 (M+1)



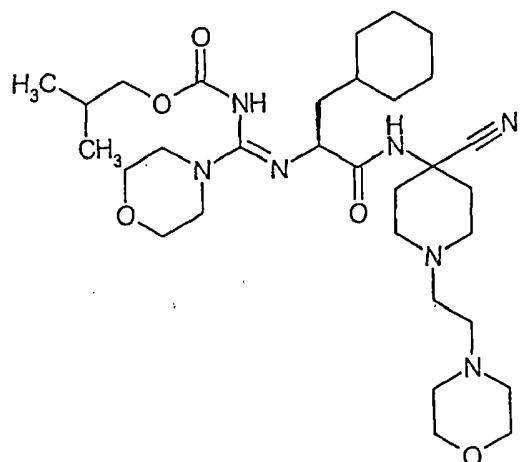
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



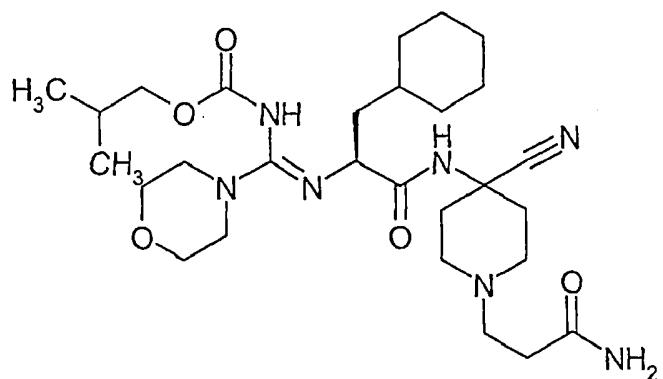
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



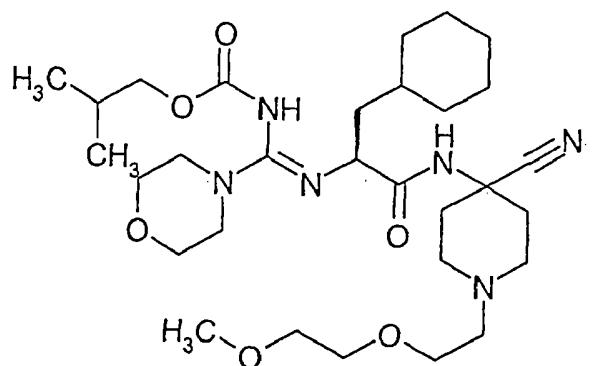
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyletylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



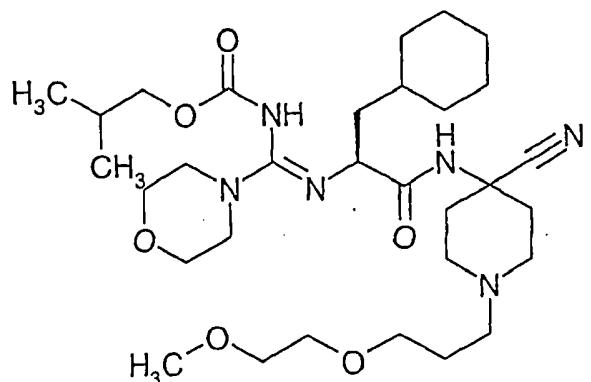
Izobutylester kyseliny ({1-[(4-kyano-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 604 (M+1)



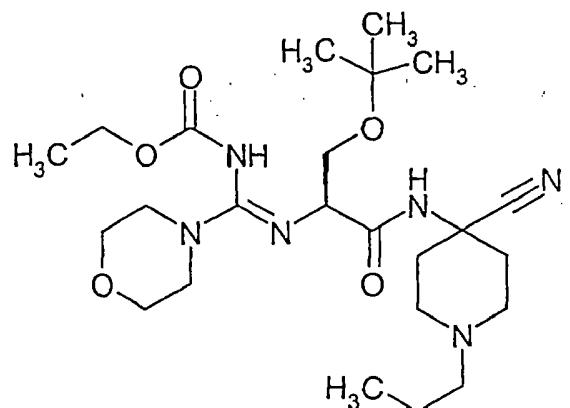
Izobutylester kyseliny ({1-[1-(2-karbamoyl-ethyl)-4-kyano-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 562 (M+1)



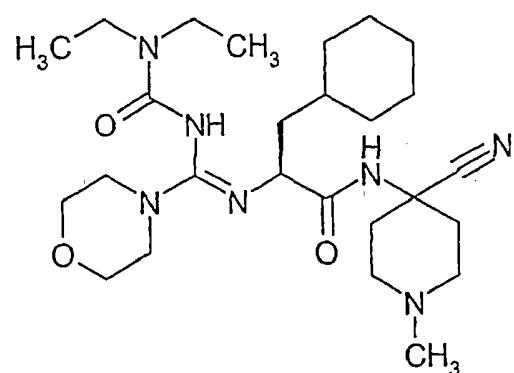
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-metoxy-etoxy)-etyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 593 (M+1)



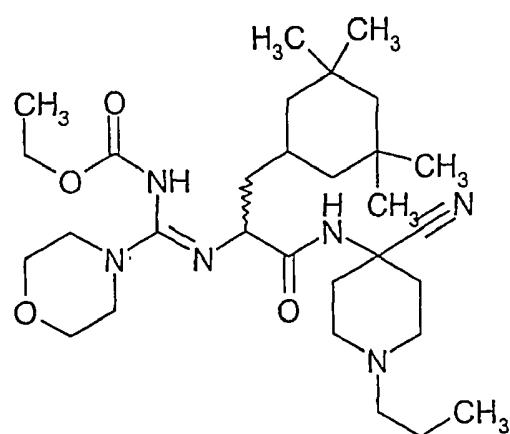
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxy-etoxy)-propyl]piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 607 (M+1)



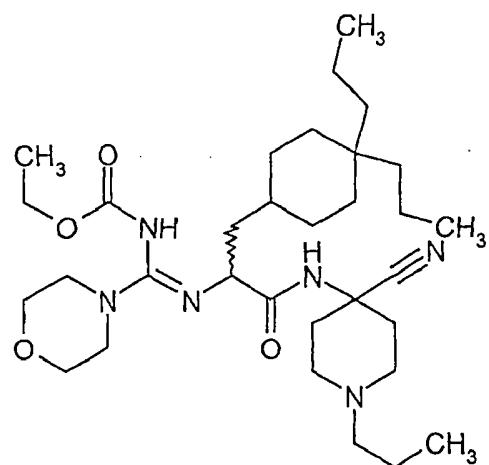
Etylester kyseliny {[2-terc-butoxy-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 495 (M+1)



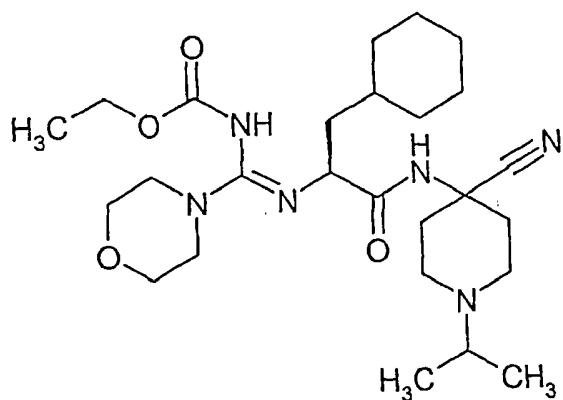
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-[(diethylkarbamoylimino)morfolín-4-yl-metyl]-amino}-propiónamid; MS: 504 (M+1)



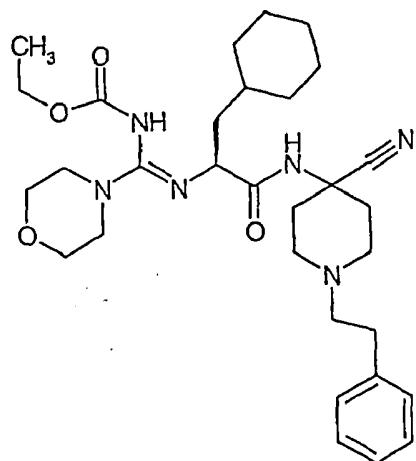
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(3,3,5,5-tetra-metyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 561 (M+1)



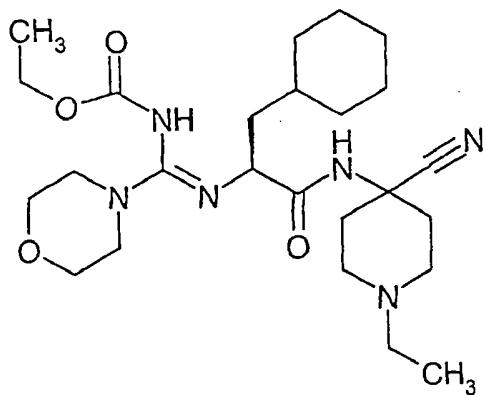
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(4,4-dipropyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 589 (M+1)



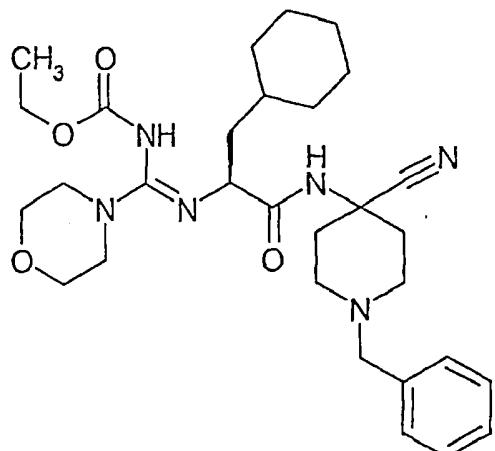
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



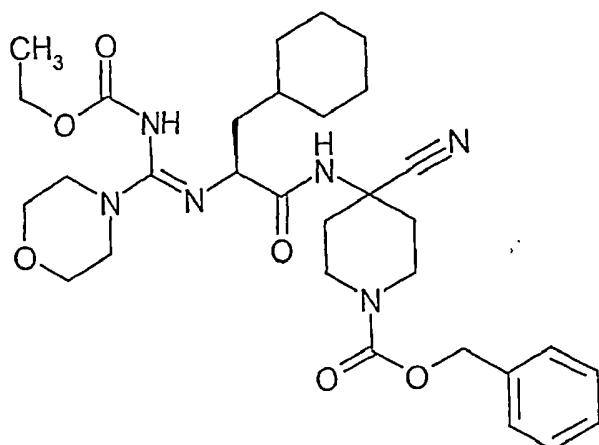
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 567 (M+1)



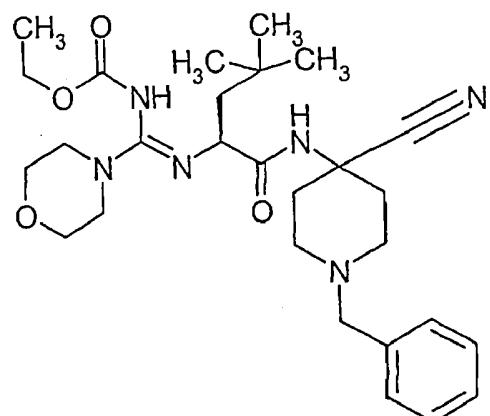
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



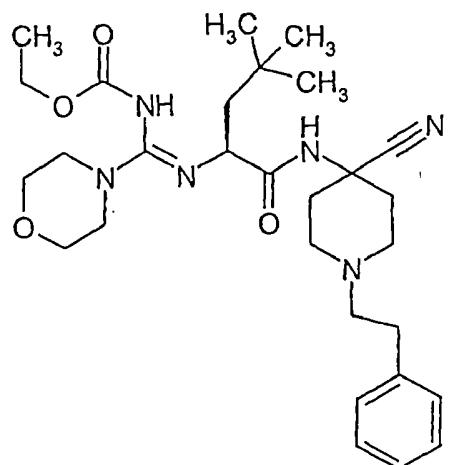
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 553 (M+1)



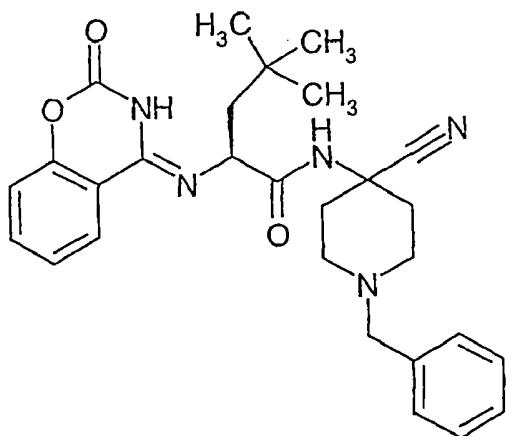
Benzylester kyseliny 4-kyano-4-{3-cyklohexyl-2-[(etoxykarbonylimino-morpholin-4-yl-metyl)-amino]-propionylamino}-piperidín-1-karboxylovej; MS: 597 (M+1)



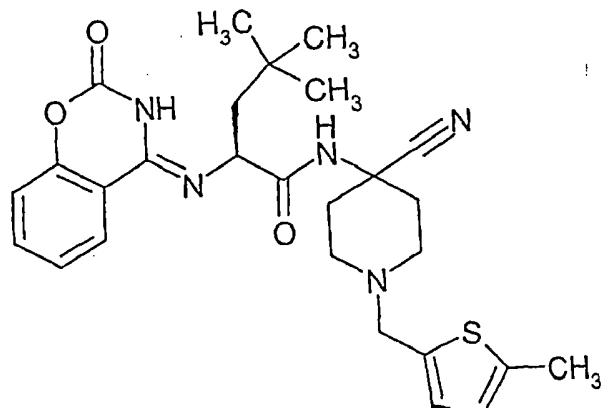
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 527 (M+1)



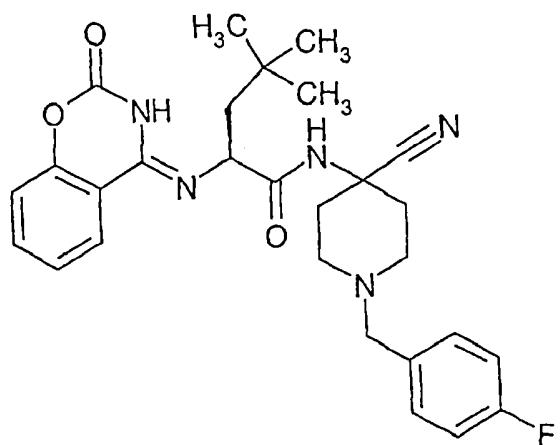
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 541 (M+1)



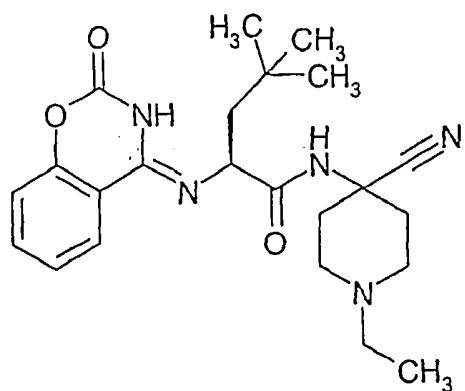
(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 488 (M+1)



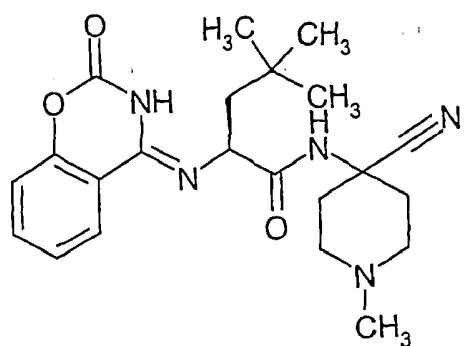
[4-Kyano-1-(5-metyltiofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 508 (M+1)



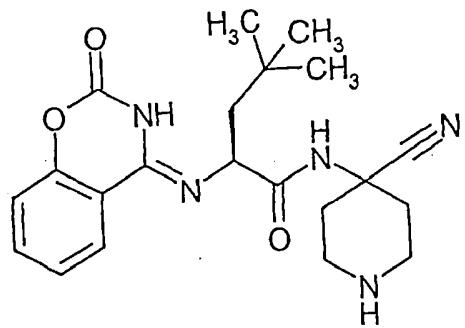
[4-Kyano-1-(4-fluorobenzyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 506 (M+1)



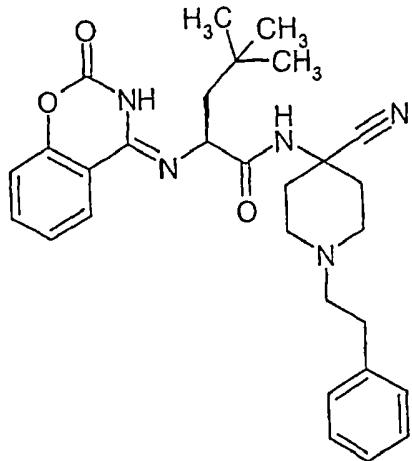
(4-Kyano-1-ethyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 426 (M+1)



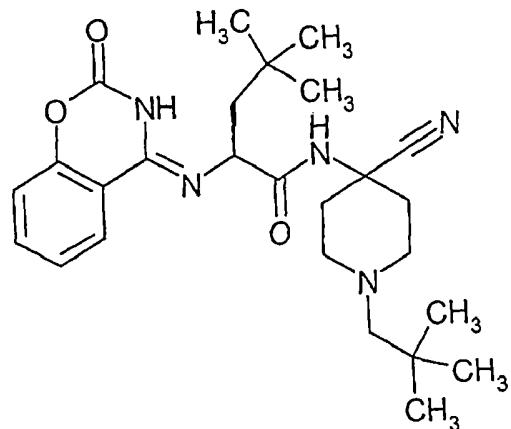
(4-Kyano-1-methylpiperidin-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 412 (M+1)



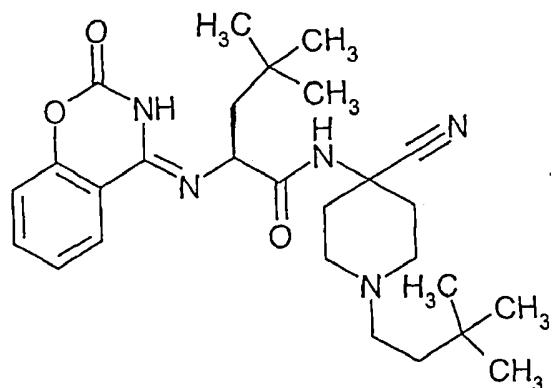
(4-Kyano-piperidin-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 398 (M+1)



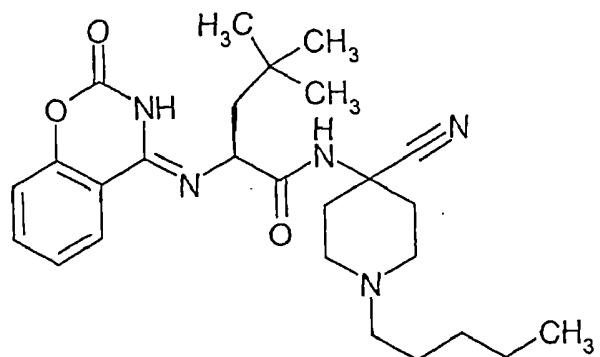
(4-Kyano-1-fenetyl-piperidin-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 502 (M+1)



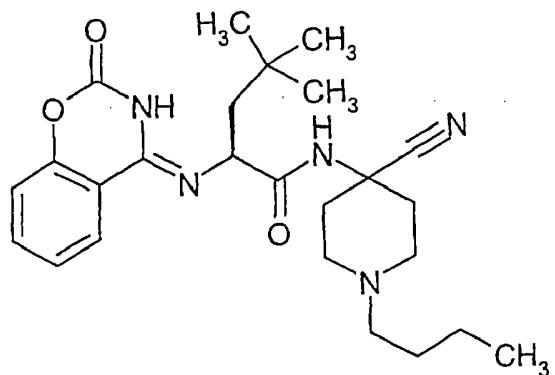
[4-Kyano-1-(2,2-dimetylpropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



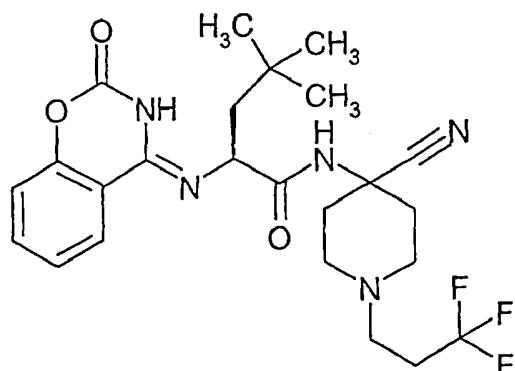
[4-Kyano-1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 482 (M+1)



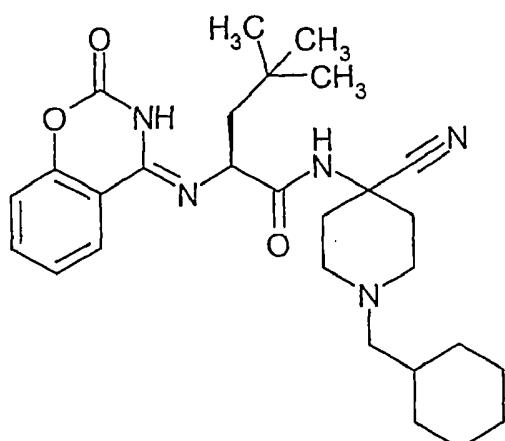
(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



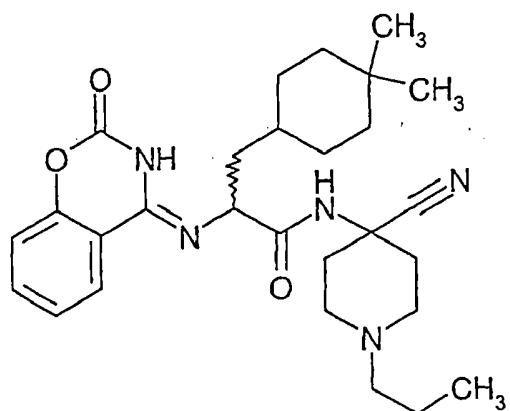
(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



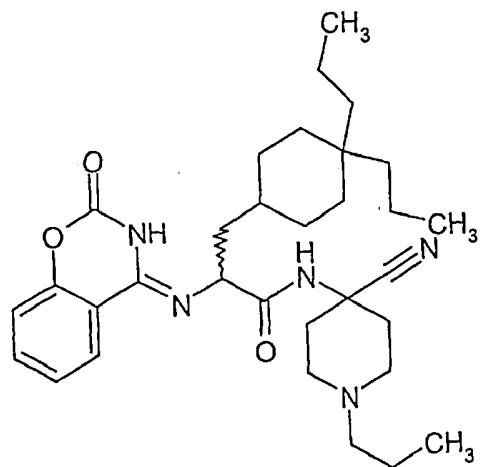
[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



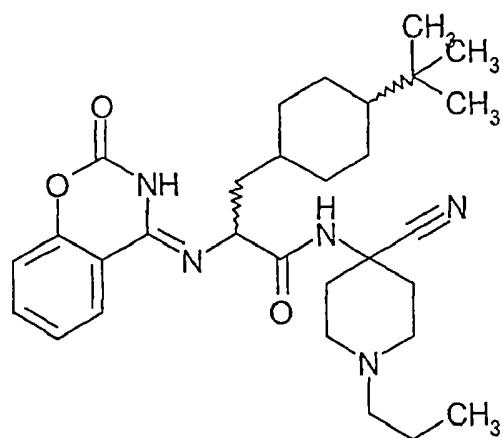
(4-Kyano-1-cyklohexylmethyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



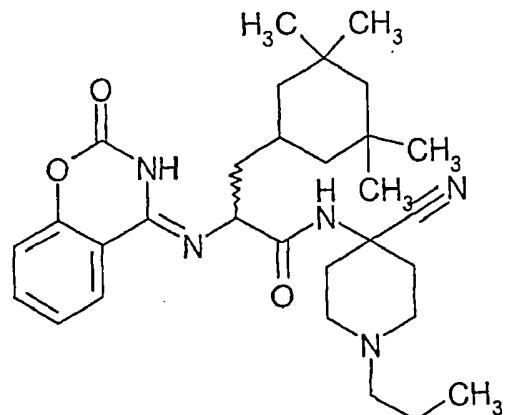
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimetylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]-oxazin-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



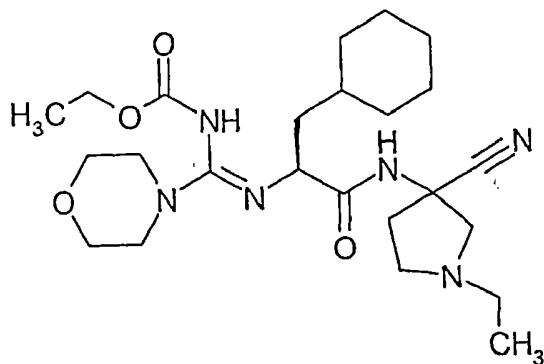
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dipropylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 550 (M+1)



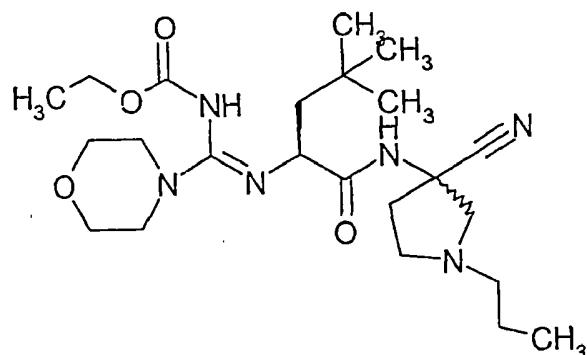
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 522 (M+1)



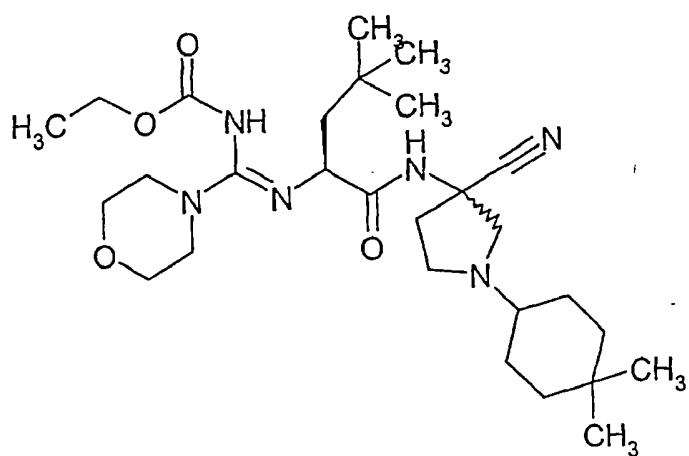
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(3,3,5,5-tetrametylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 522 (M+1)



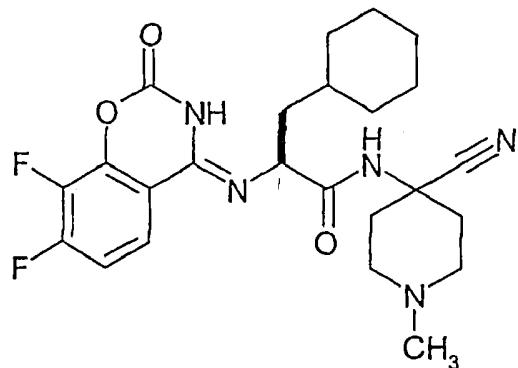
Etyester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 477 (M+1)



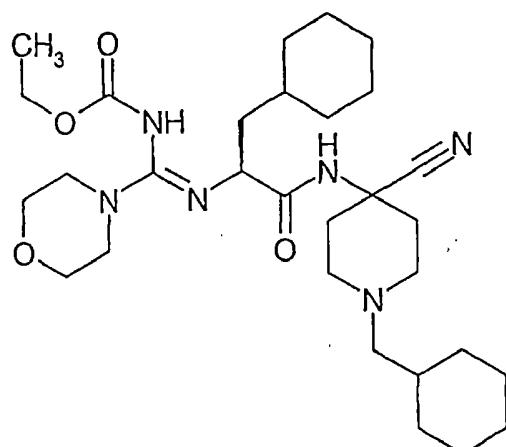
Etyester kyseliny {[1-(3-kyano-1-propyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



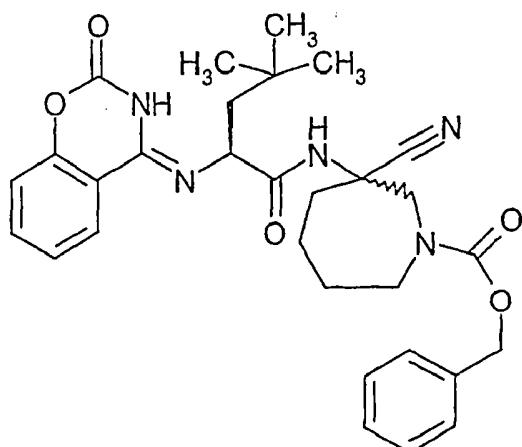
Etyester kyseliny {[1-[3-kyano-1-(4,4-dimethylcyklohexyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-3,3-dimethyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



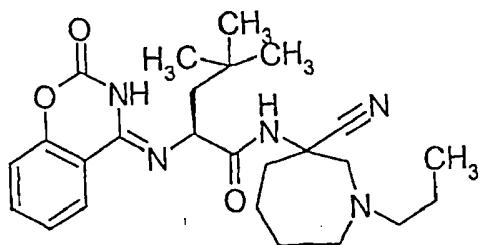
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2*H*-benzo-[*e*][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 474 (M+1)



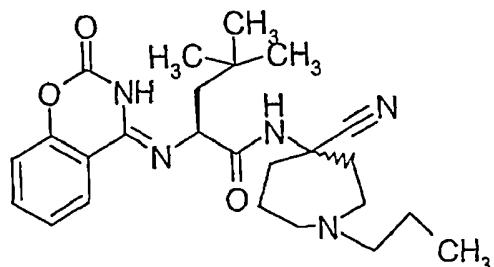
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 559 (M+1)



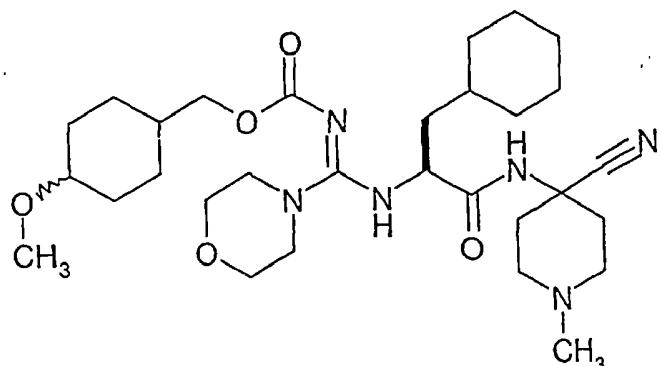
Benzylester kyseliny 3-kyano-3-[4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[*e*][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentanoylamino]-azepán-1-karboxylovej; MS: 546 (M+1)



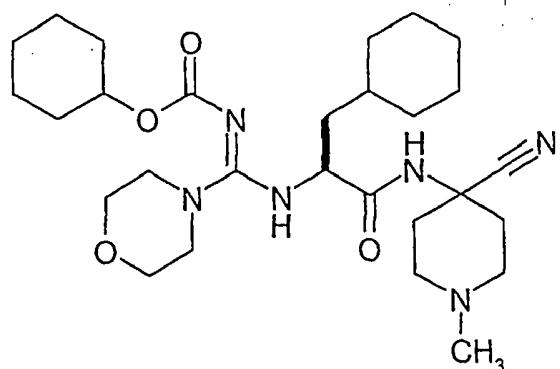
(3-Kyano-1-propyl-azepán-3-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



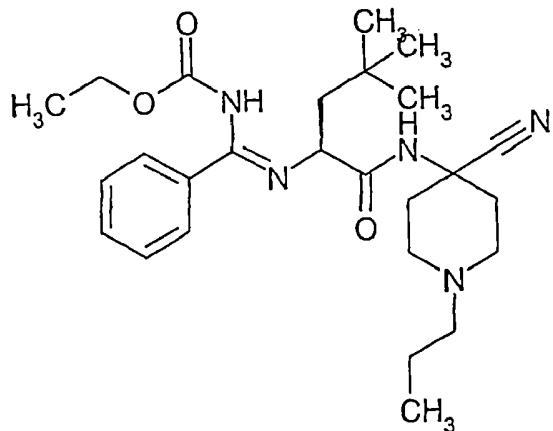
(4-Kyano-1-propyl-azepán-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



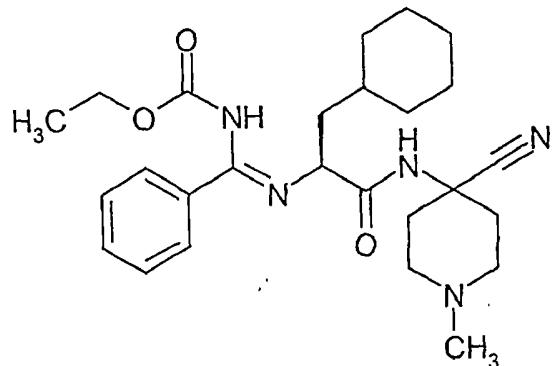
4-Metoxycyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 575 (M+1)



Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 531 (M+1)

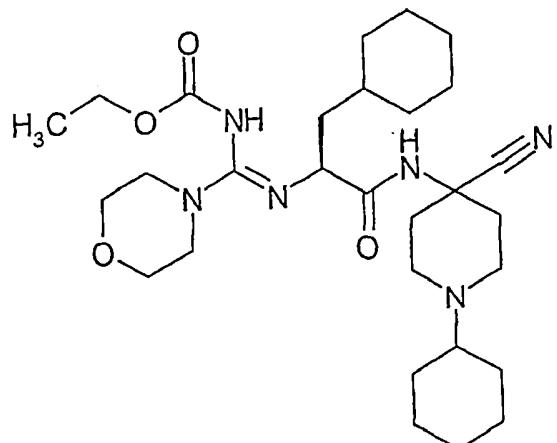


Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; MS: 470 (M+1)

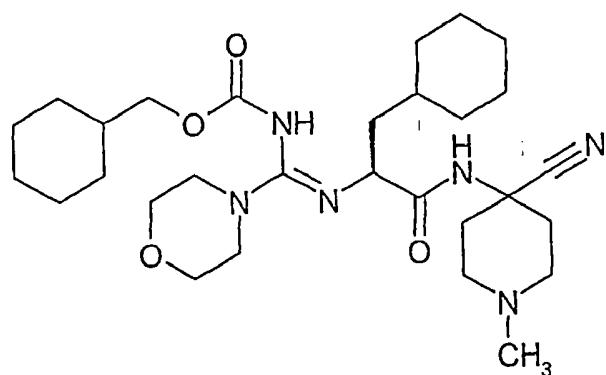


Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; MS: 468 (M+1).

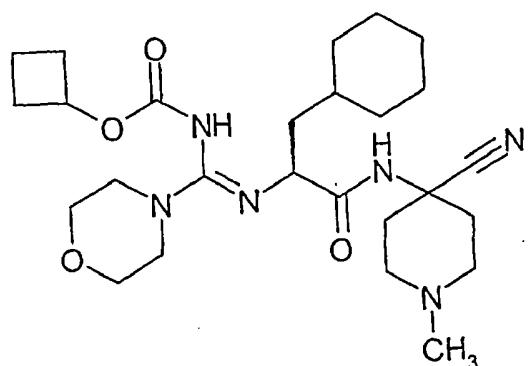
Výhodnejšie zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib sú vybrané z nasledujúcich:



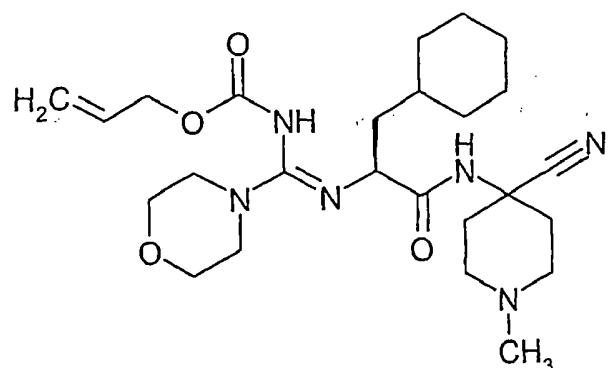
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



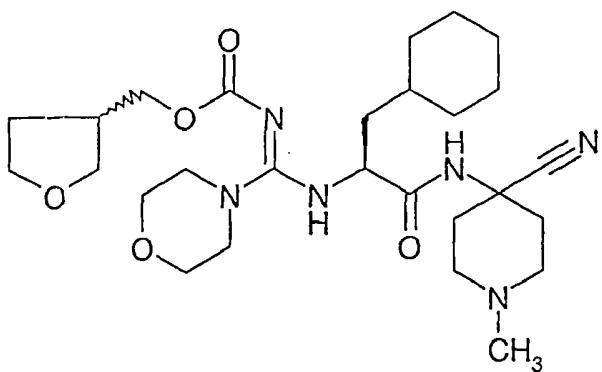
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



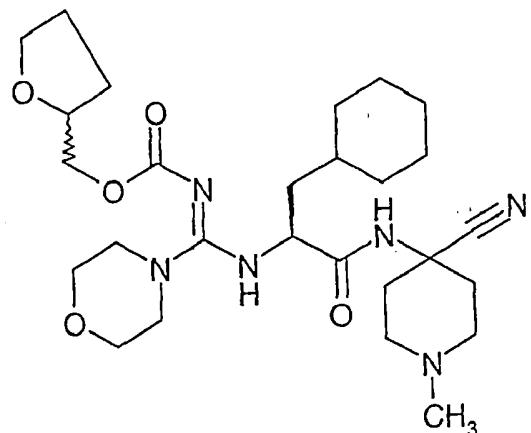
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



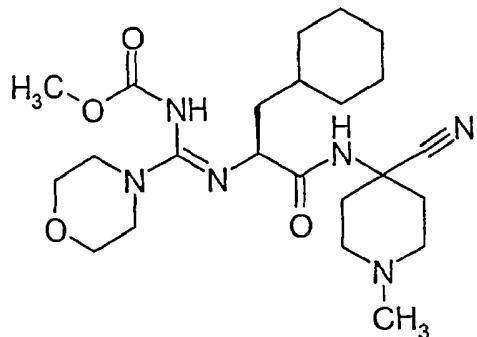
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



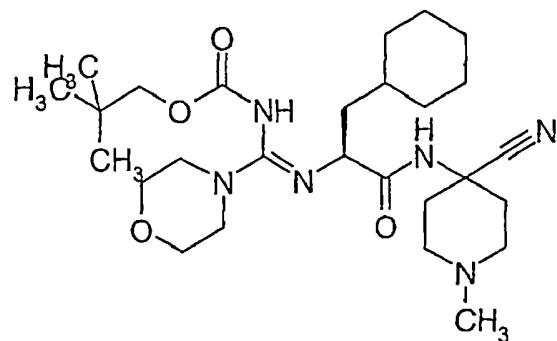
Tetrahydrofuran-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



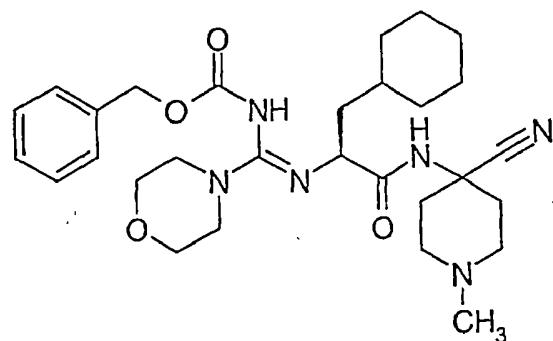
Tetrahydrofuran-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



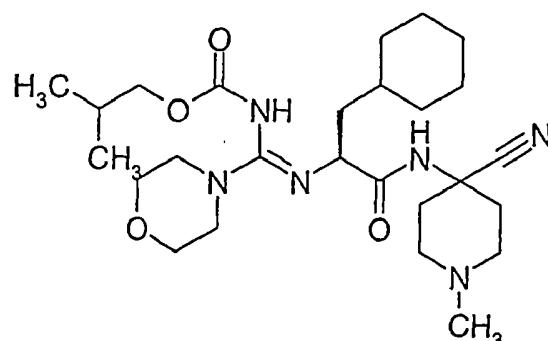
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



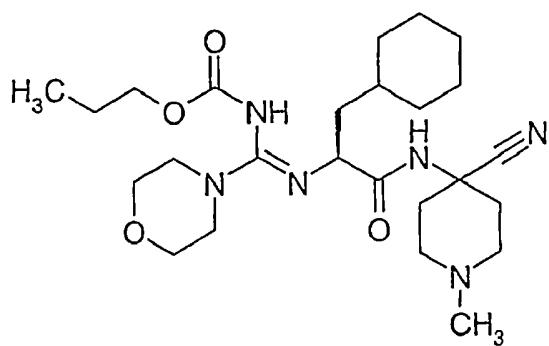
2,2-Dimethylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



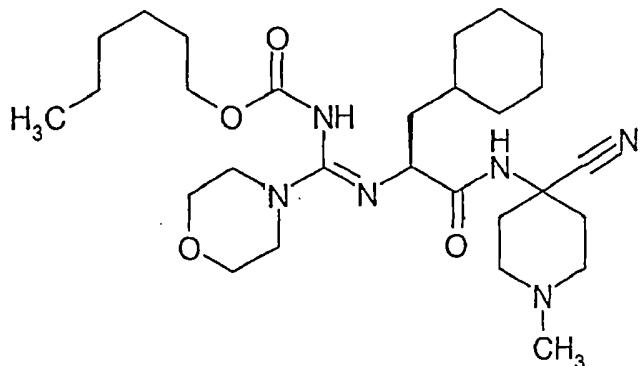
Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 539 (M+1)



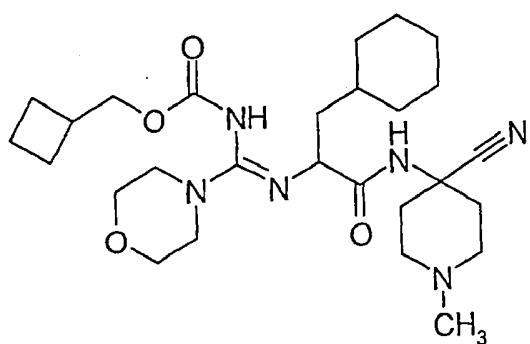
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



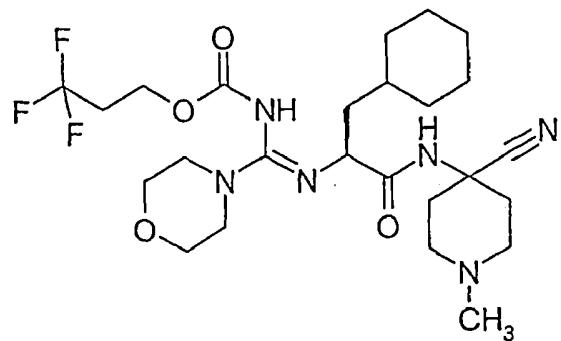
Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



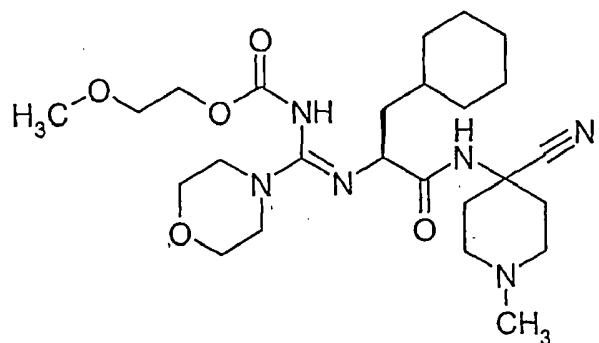
Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



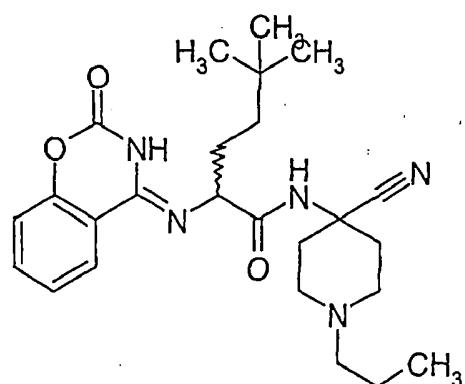
Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 517 (M+1)



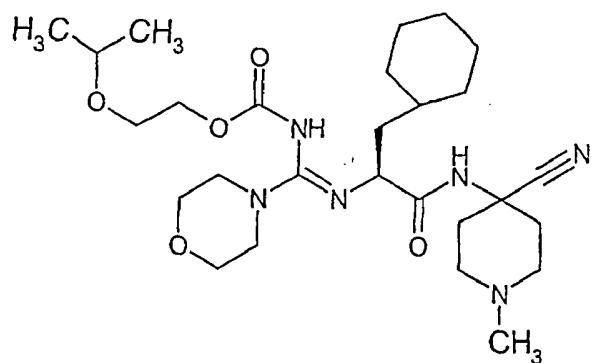
3,3,3-Trifluoropropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



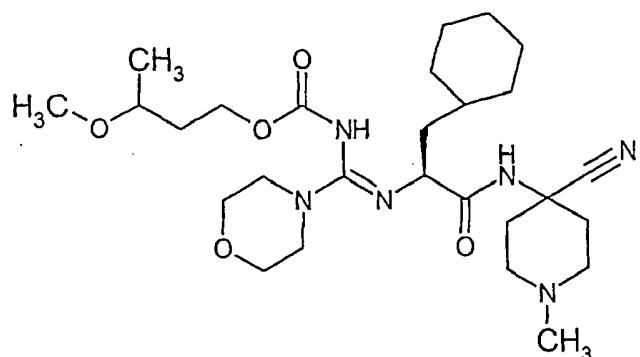
2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 507 (M+1)



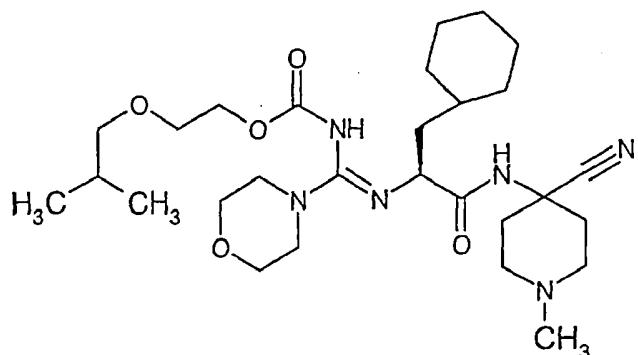
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 454 (M+1)



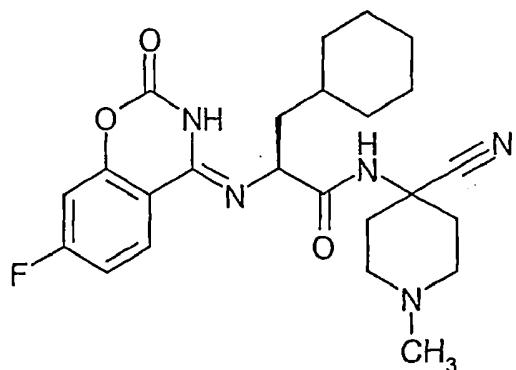
2-Izopropoxyethyl ester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



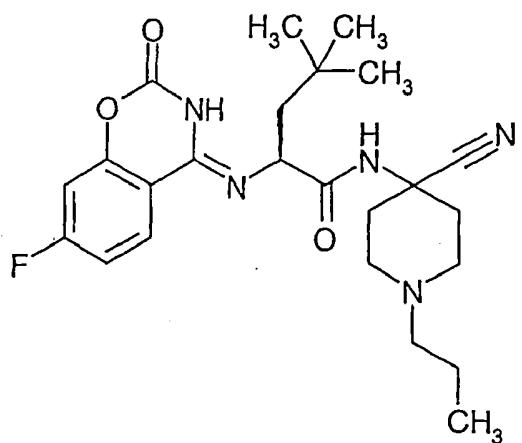
3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



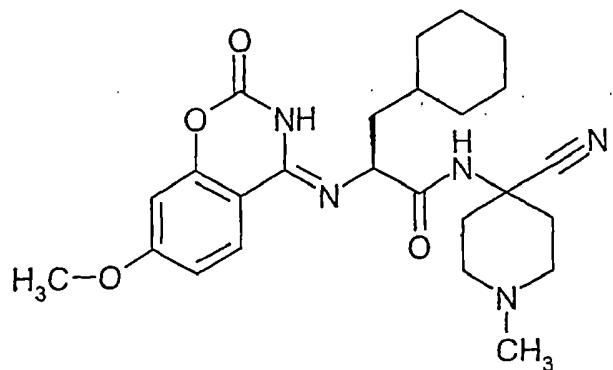
2-Izobutoxyethyl ester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 549 (M+1)



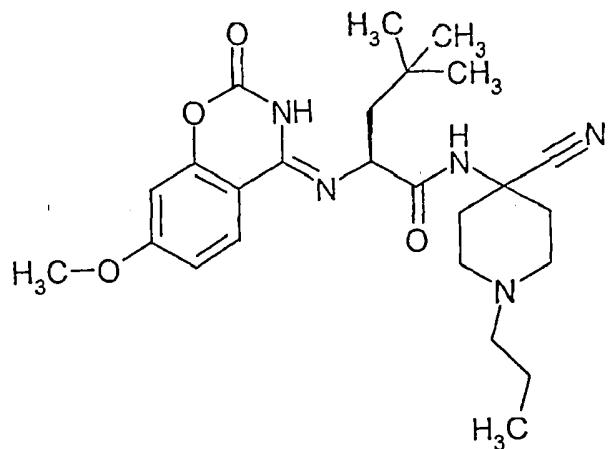
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



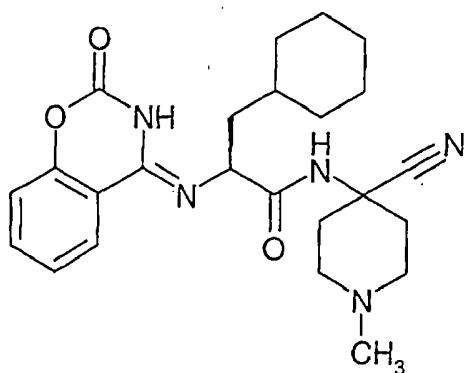
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimethylhexánovej; MS: 458 (M+1)



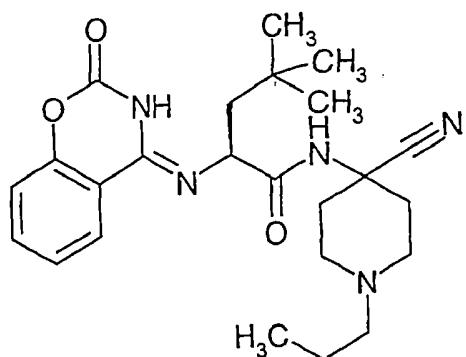
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



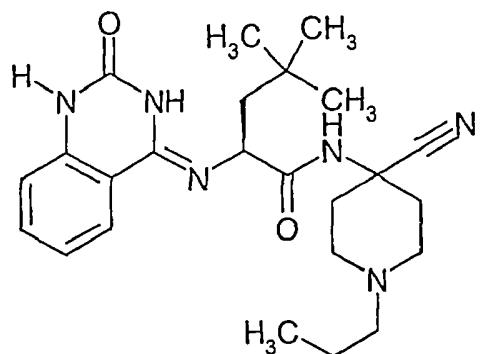
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimethylhexánovej; MS: 470 (M+1)



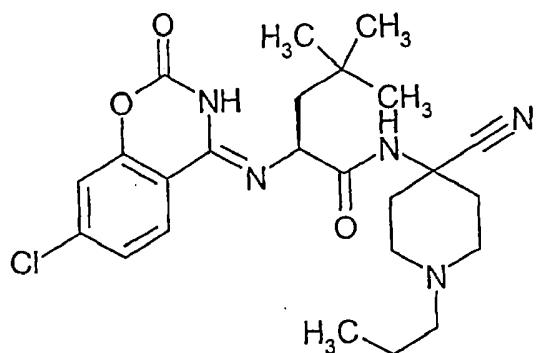
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 438 (M+1)



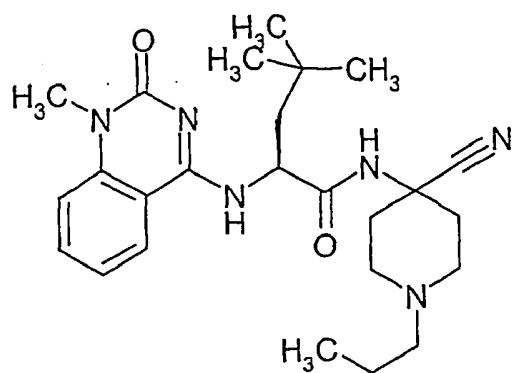
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 440 (M+1)



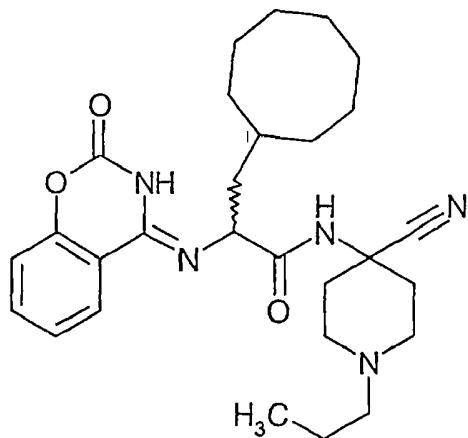
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-chinazolin-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 439 (M+1)



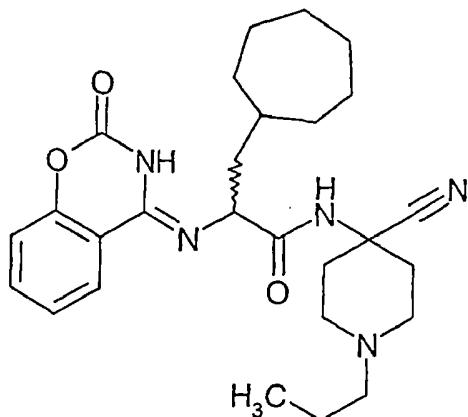
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



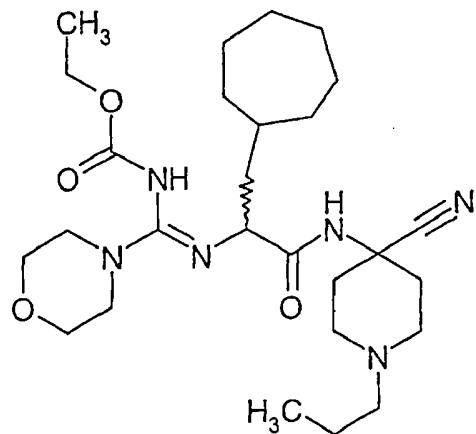
(4-Kyano-1-propyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 453 (M+1)



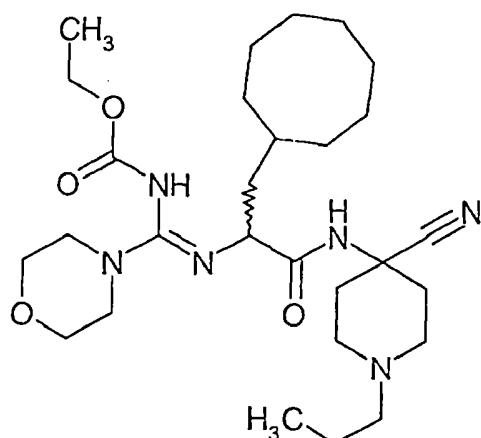
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



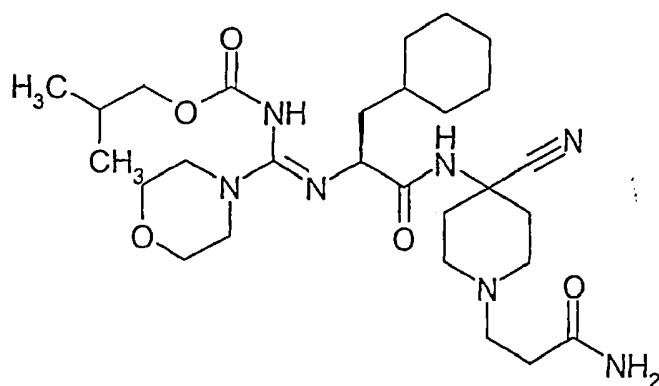
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 480 (M+1)



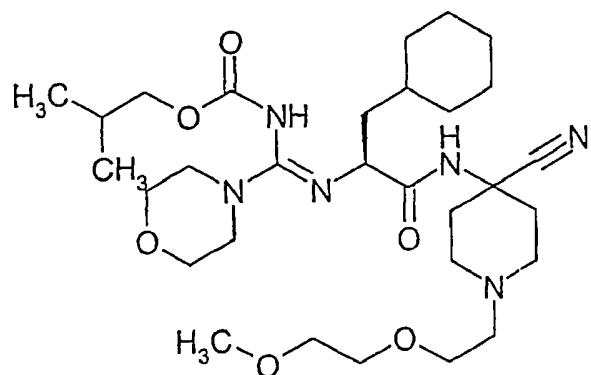
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



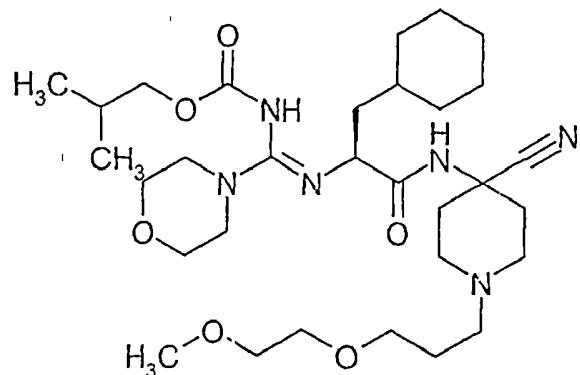
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktetyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



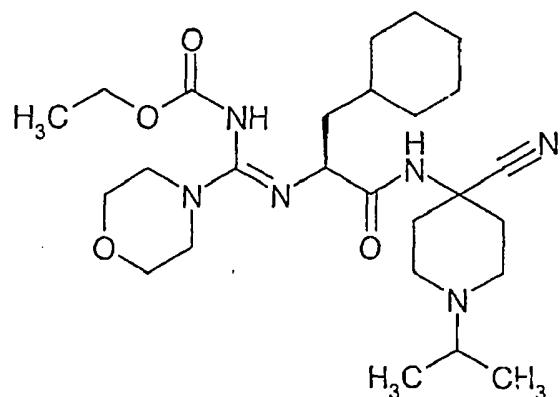
Izobutylester kyseliny ({1-[1-(2-karbamoyl-etyl)-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl]-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 562 (M+1)



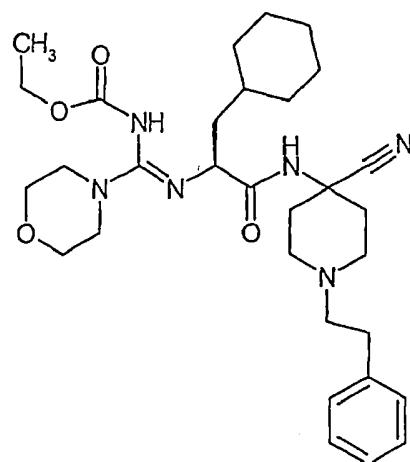
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-metoxy-etoxy)-etyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-etylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 593 (M+1)



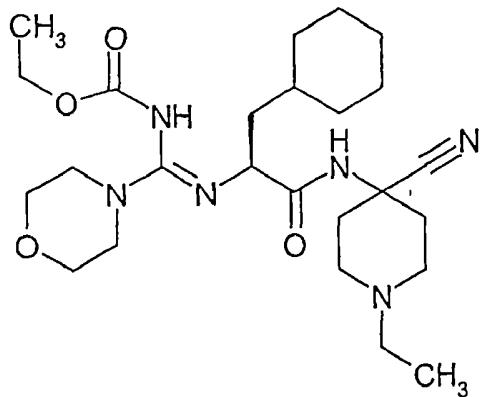
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxy-etoxy)-propyl]piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-etylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 607 (M+1)



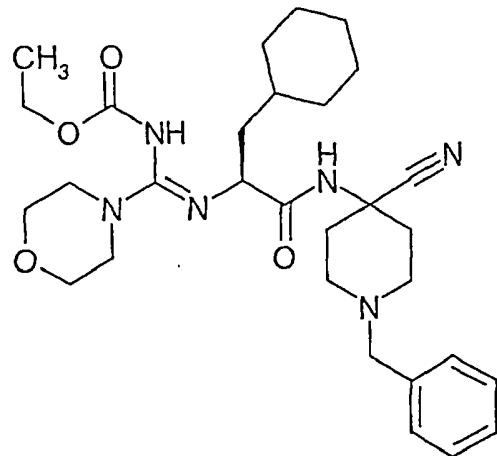
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



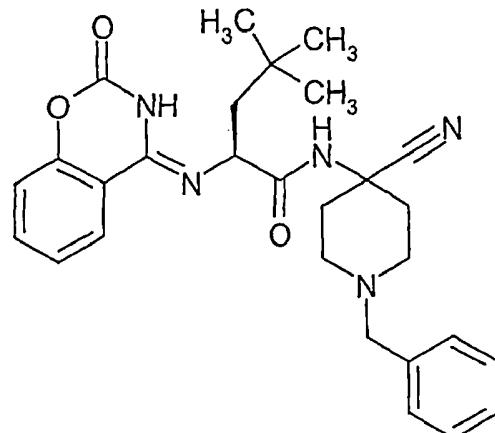
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 567 (M+1)



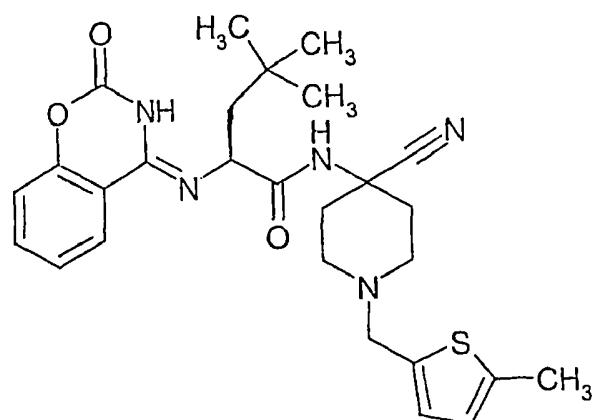
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



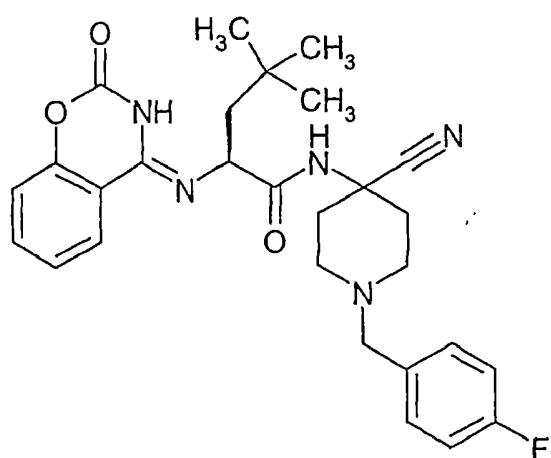
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 553 (M+1)



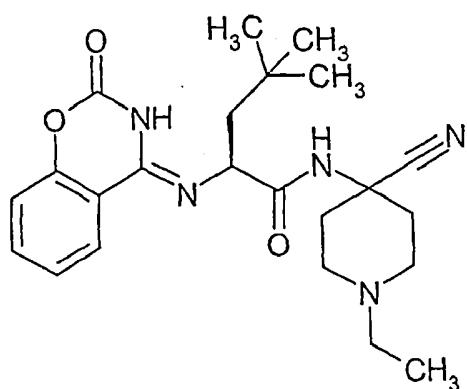
(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 488 (M+1)



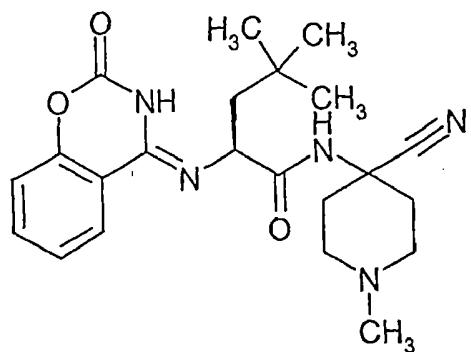
[4-Kyano-1-(5-methylthiophen-2-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 508 (M+1)



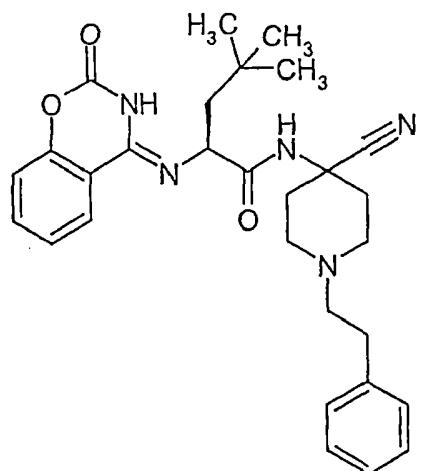
[4-Kyano-1-(4-fluorobenzyl)-piperidin-4-yl]amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 506 (M+1)



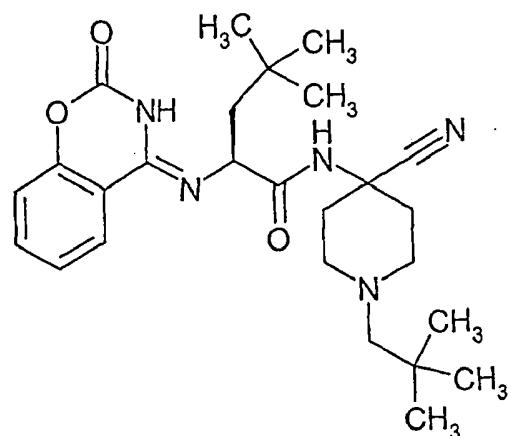
(4-Kyano-1-ethyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentanovej; MS: 426 (M+1)



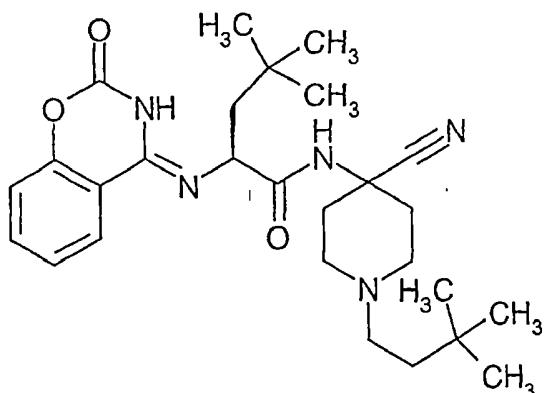
(4-Kyano-1-methyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 412 (M+1)



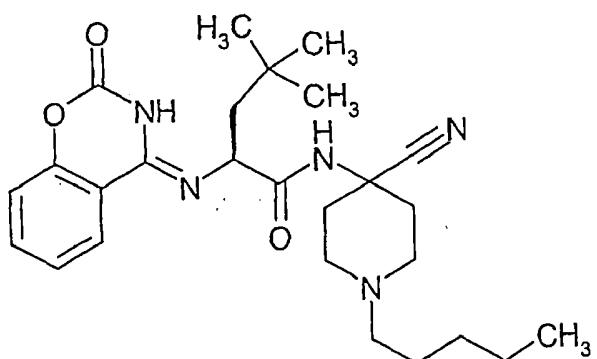
(4-Kyano-1-fenetyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 502 (M+1)



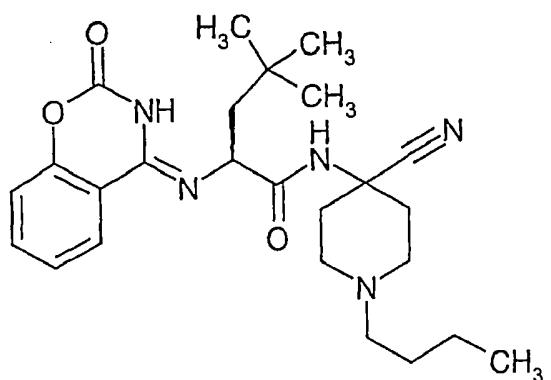
[4-Kyano-1-(2,2-dimethylpropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



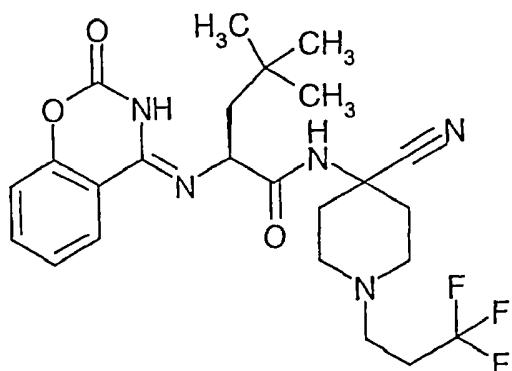
[4-Kyano-1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 482 (M+1)



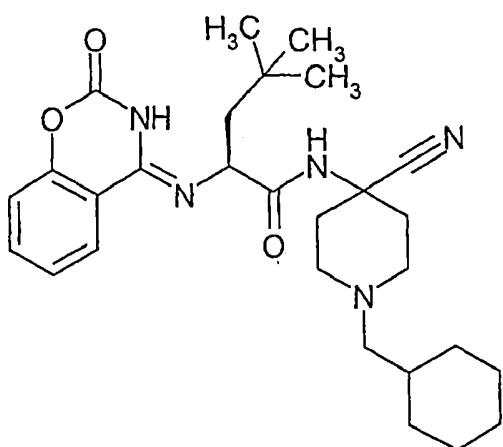
(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



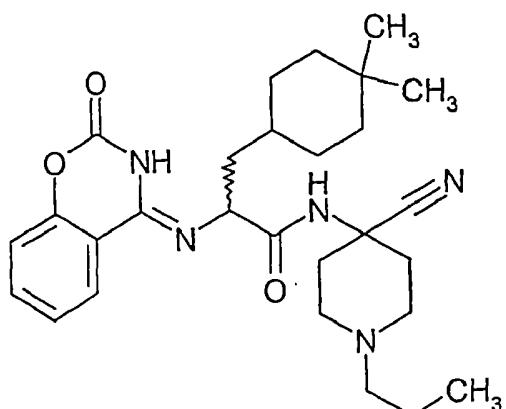
(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



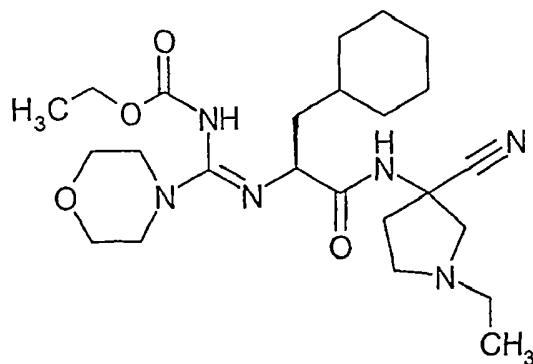
[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



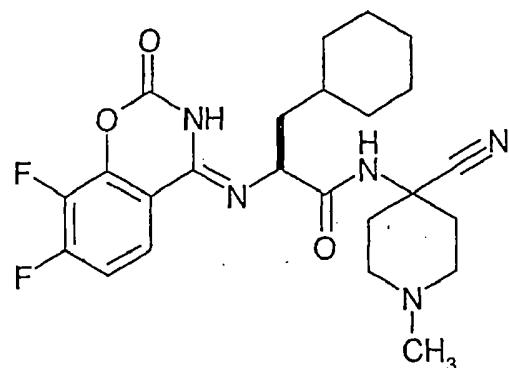
(4-Kyano-1-cyklohexylmethyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



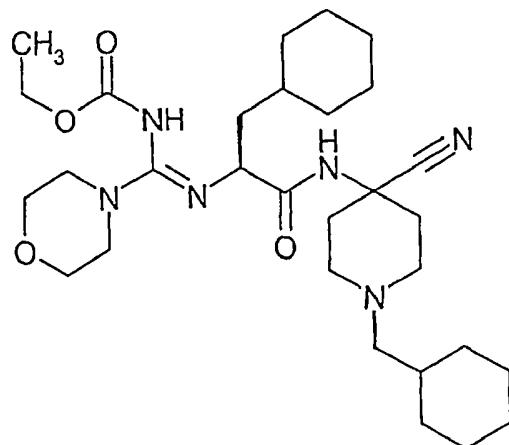
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



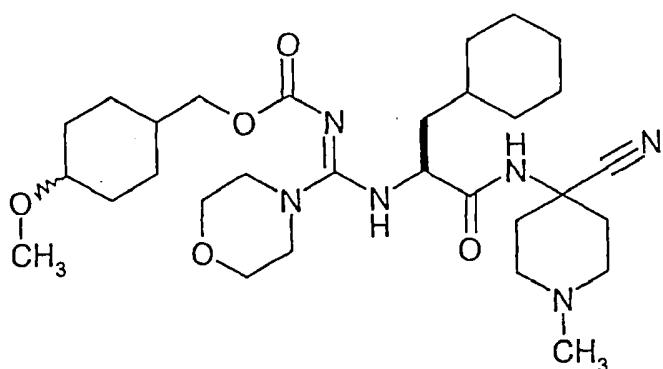
Etyester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 477 (M+1)



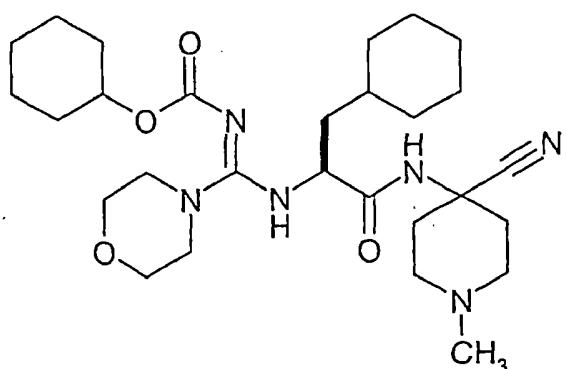
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difuór-2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 474 (M+1)



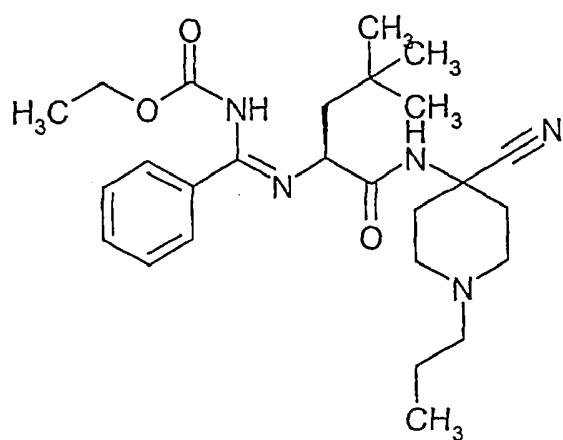
Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 559 (M+1)



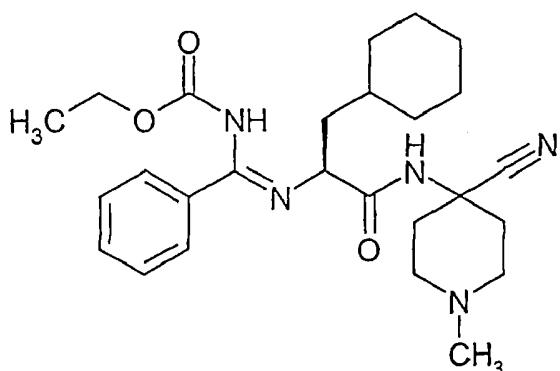
4-Metoxy-cyklohexylmethyl-ester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 575 (M+1)



Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 531 (M+1)

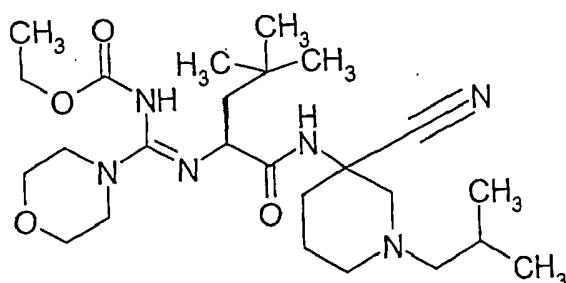


Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-fenylmetylén}-karbamovej; MS: 470 (M+1)

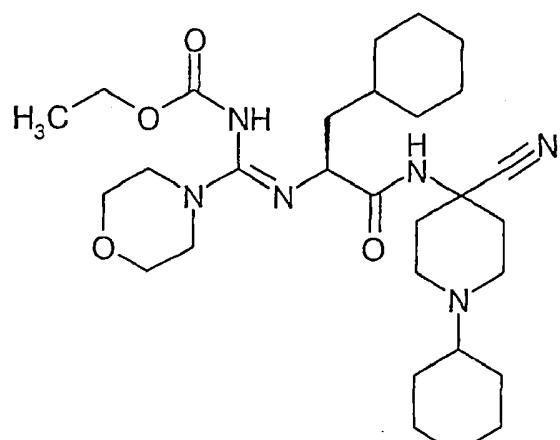


Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; MS: 468 (M+1).

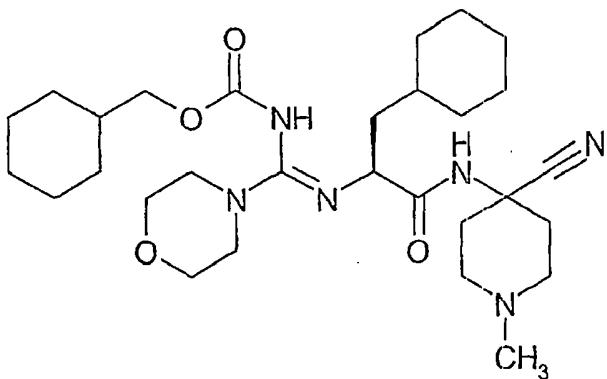
Najvýhodnejšie zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib sú vybrané z nasledujúcich:



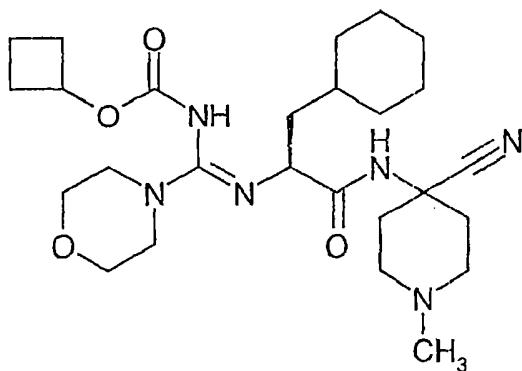
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-izobutyl-piperidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimethylbutyl-amino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 493 (M+1)



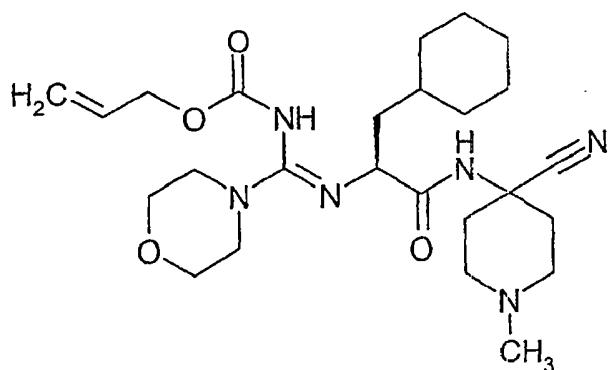
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



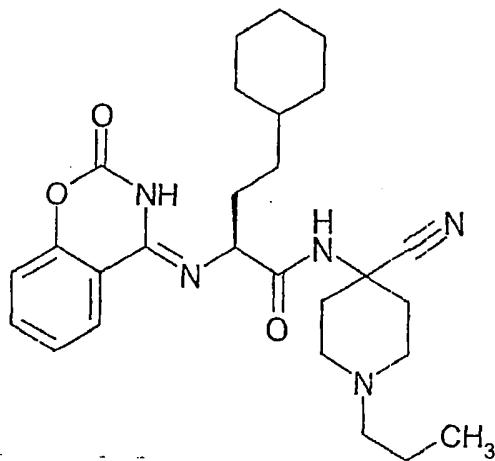
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



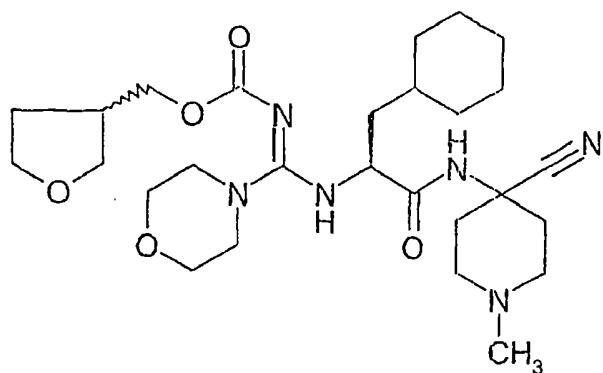
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



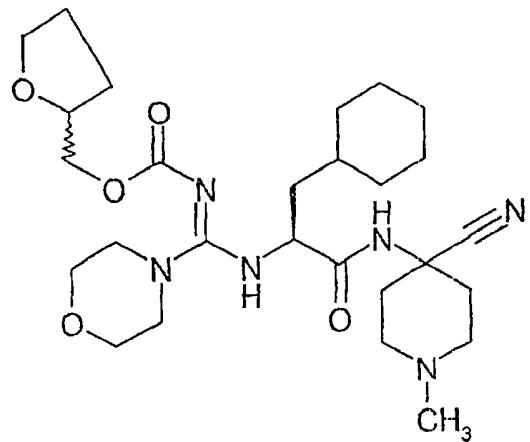
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



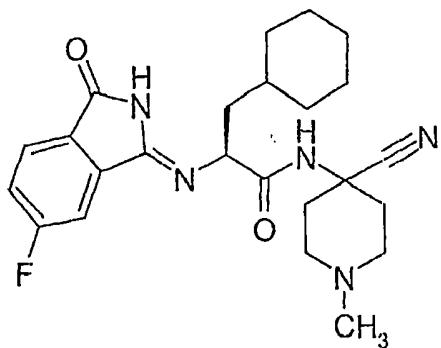
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 480 (M+1)



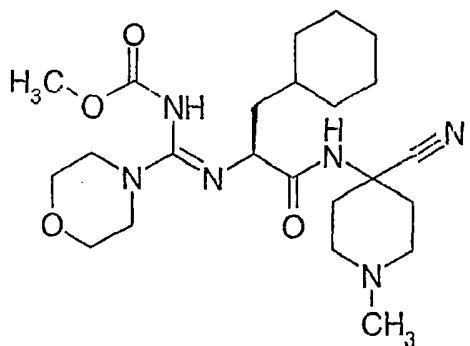
Tetrahydrofuran-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



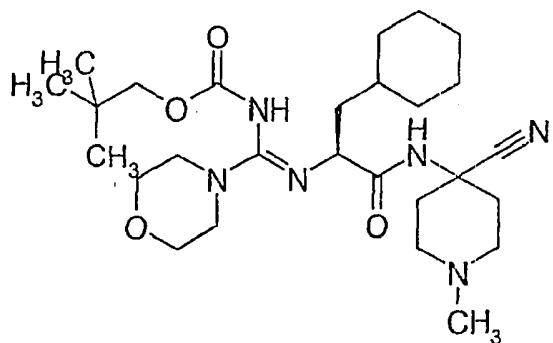
Tetrahydrofuran-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



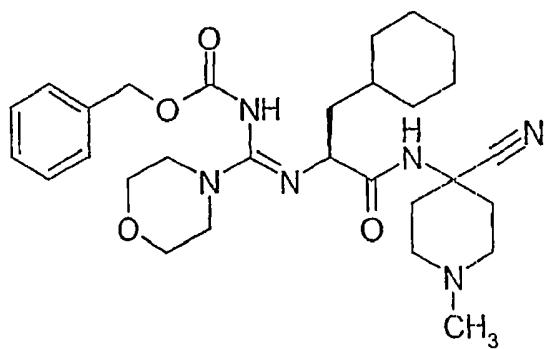
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 440 (M+1)



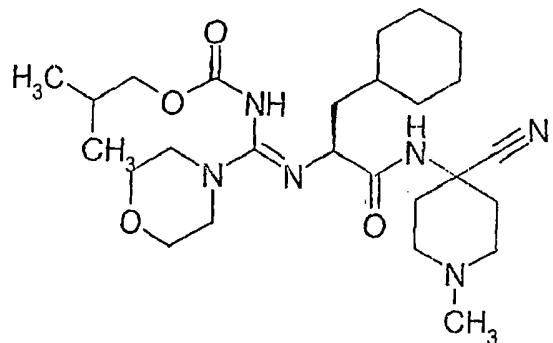
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 463 (M+1)



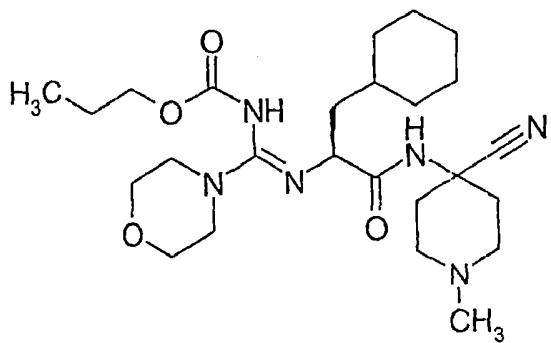
2,2-Dimethylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



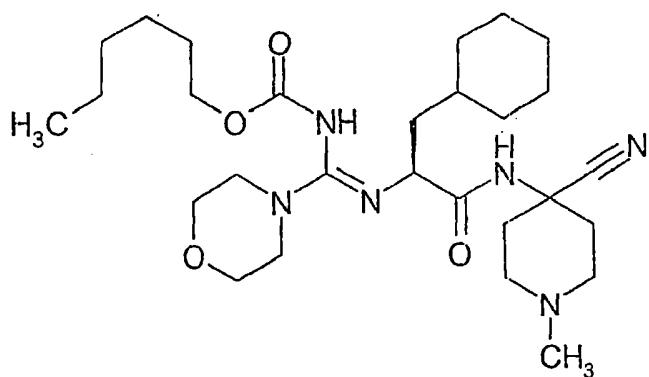
Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 539 (M+1)



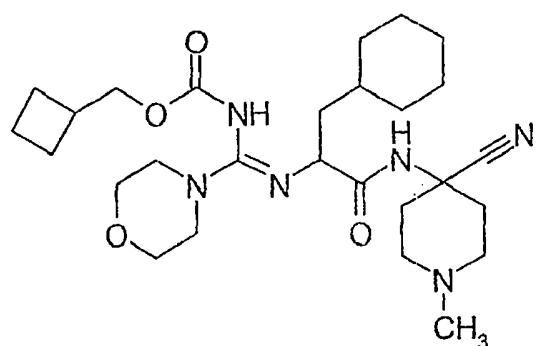
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



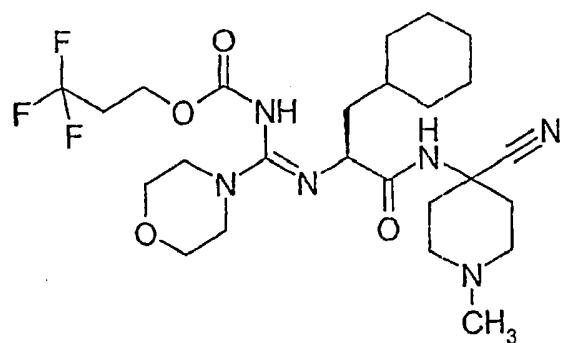
Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



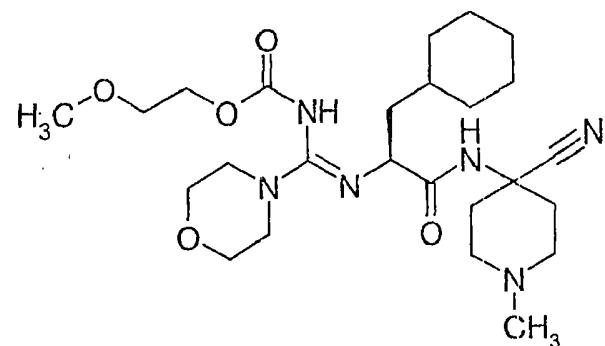
Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



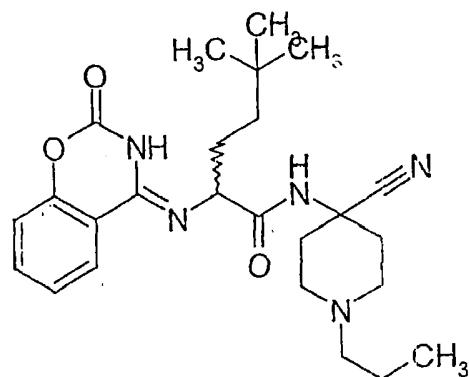
Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylimino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 517 (M+1)



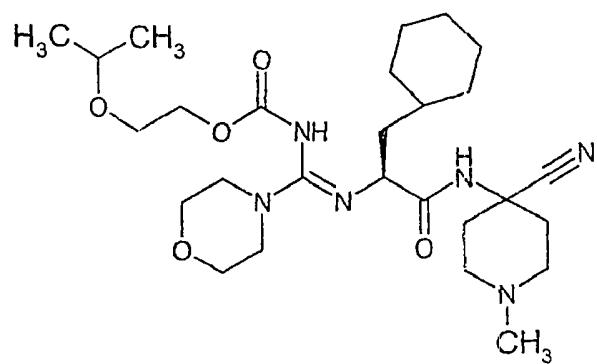
3,3,3-Trifluoropropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylimino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 545 (M+1)



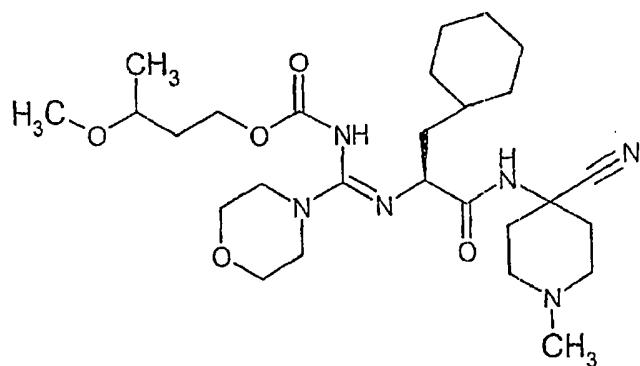
2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 507 (M+1)



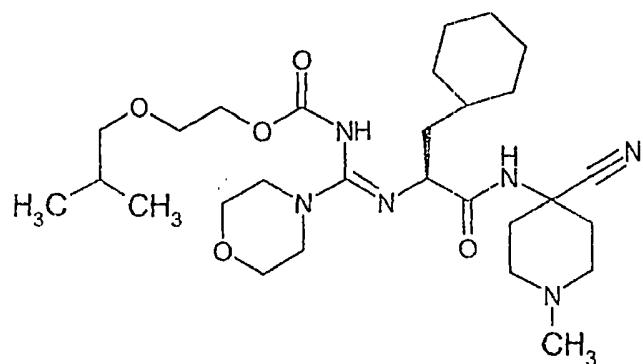
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 454 (M+1)



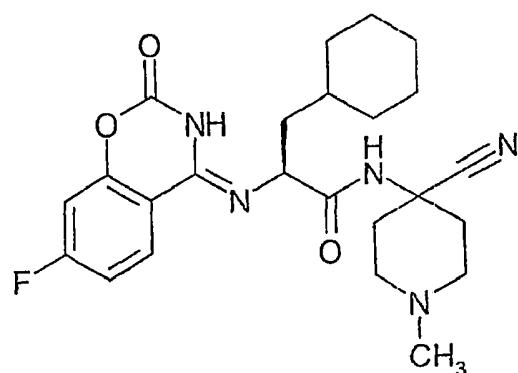
2-Izopropoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



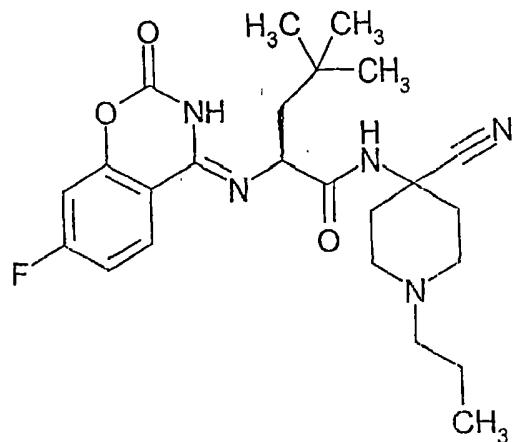
3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 534 (M+1)



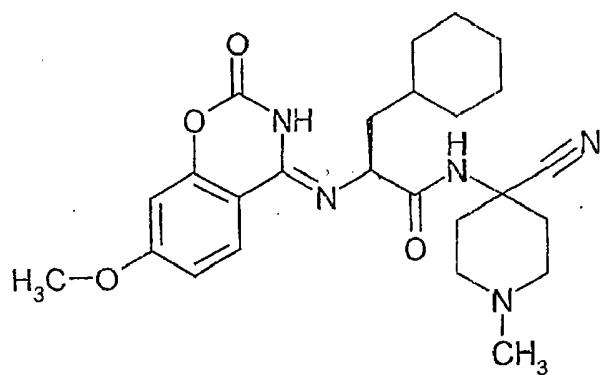
2-Izobutoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 549 (M+1)



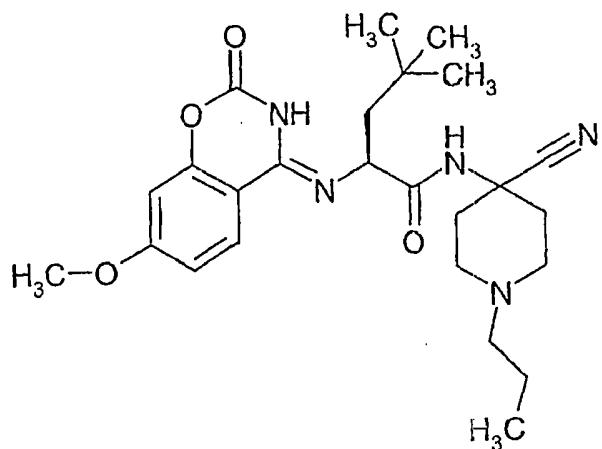
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 456 (M+1)



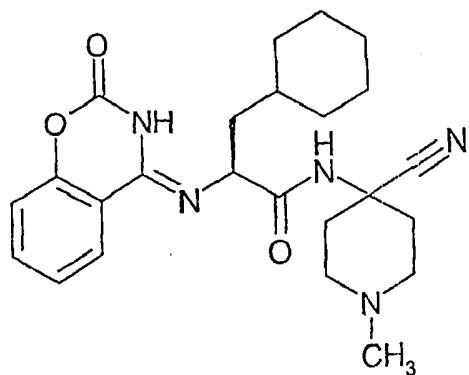
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej; MS: 458 (M+1)



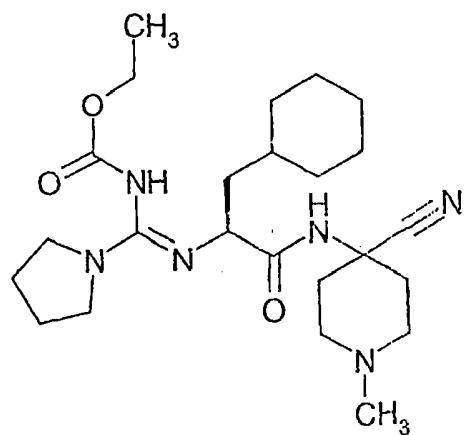
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid; MS: 468 (M+1)



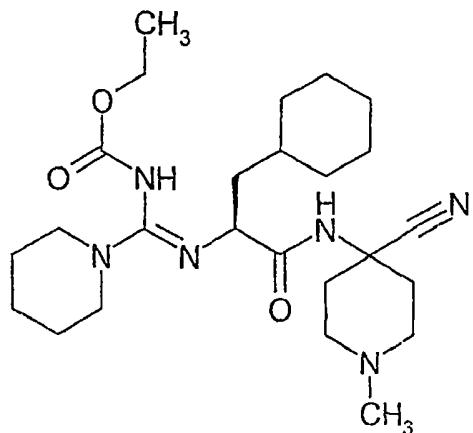
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej; MS: 470 (M+1)



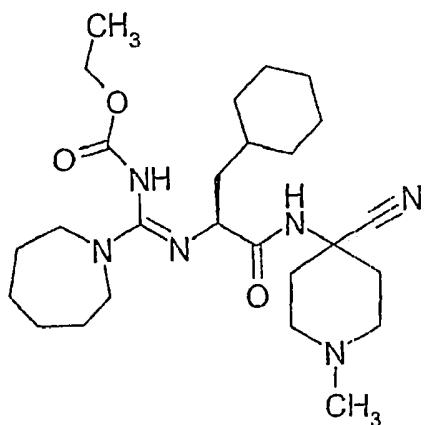
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 438 (M+1)



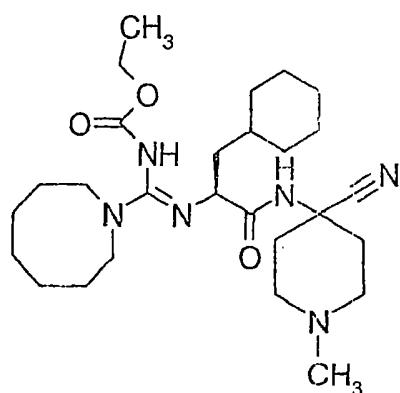
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-pyrolidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 461 (M+1)



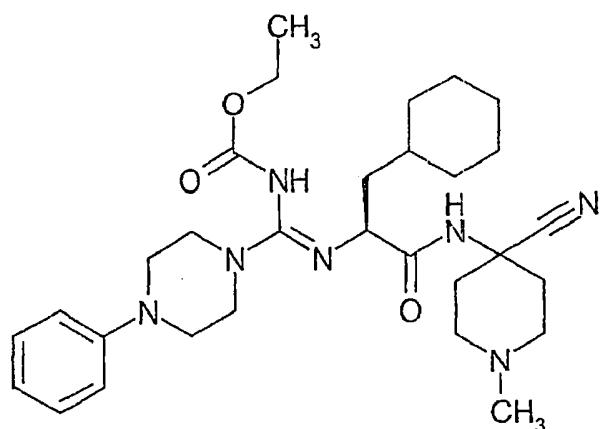
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-piperidín-1-yl-metyl}-karbamovej; MS: 475 (M+1)



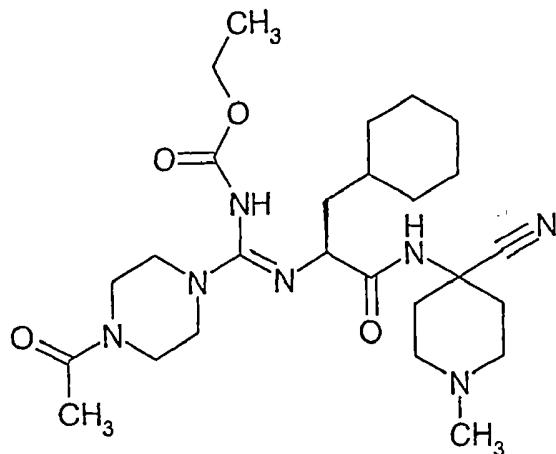
Etylester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-metyl}-karbamovej; MS: 489 (M+1)



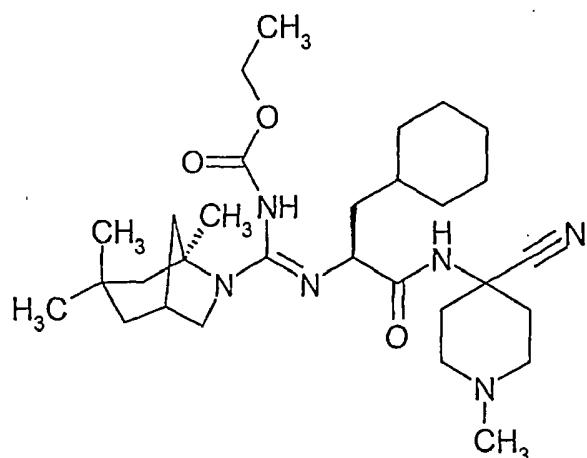
Etylester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-metyl}-karbamovej; MS: 503 (M+1)



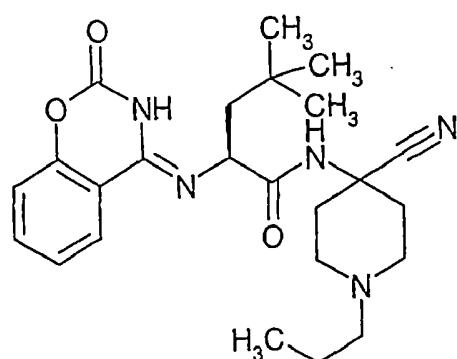
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-[4-fenyl-piperazín-1-yl]-metyl}-karbamovej; MS: 552 (M+1)



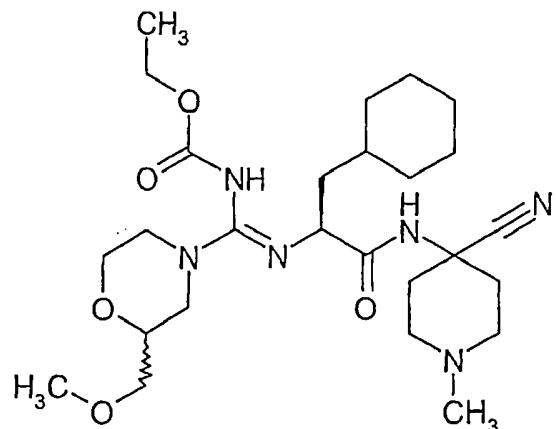
Etyester kyseliny $\{(4\text{-acetyl-piperazin-1-yl})[1\text{-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-metyl}\}\text{-karbamovej}$; MS: 518 (M+1)



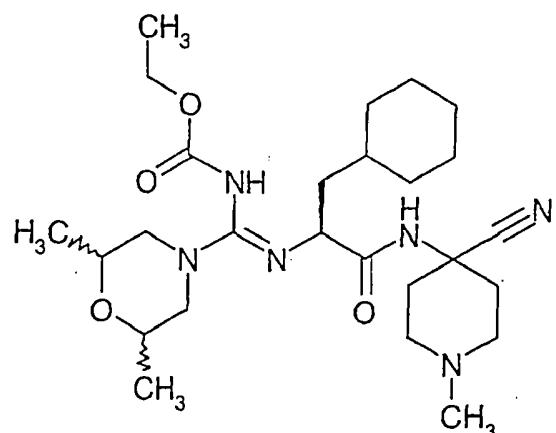
Etyester kyseliny $\{[1\text{-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino}]\text{-(3,3,5-trimethyl-6-aza-bicyklo[3.2.1]okt-6-yl)metyl}\}\text{-karbamovej}$; MS: 543 (M+1)



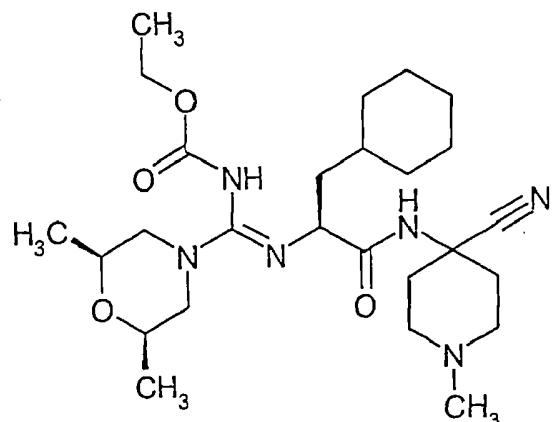
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazin-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 440 (M+1)



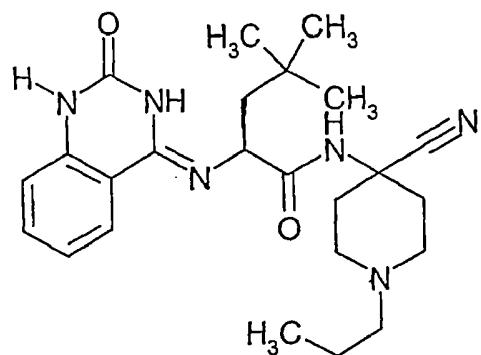
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2-metoxymetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 521 (M+1)



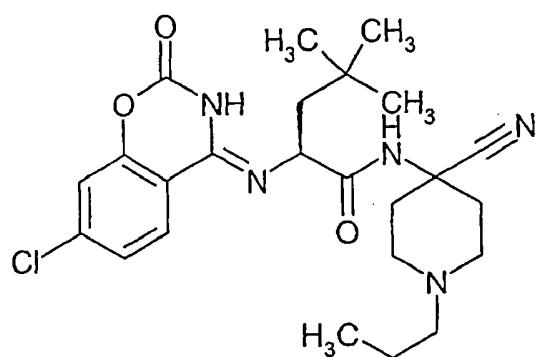
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



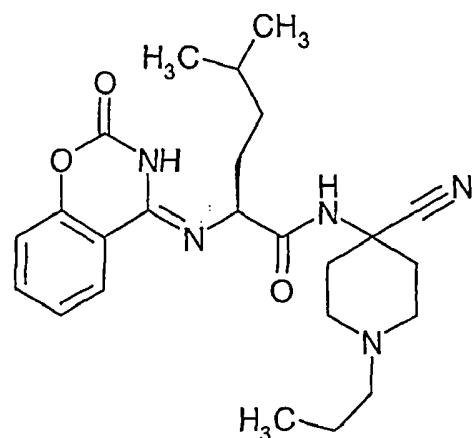
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



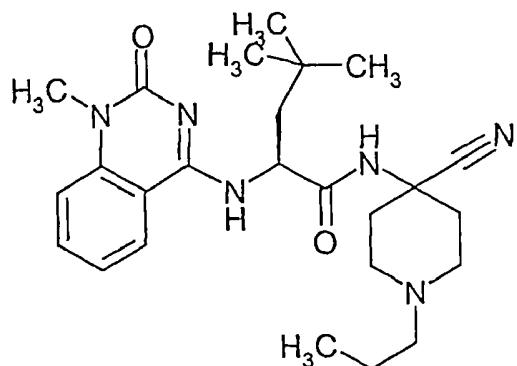
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej; MS: 439 (M+1)



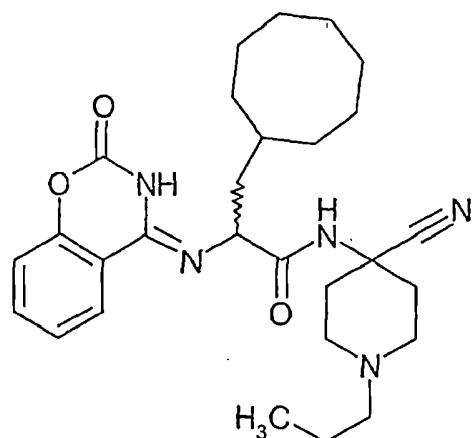
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej; MS: 475 (M+1)



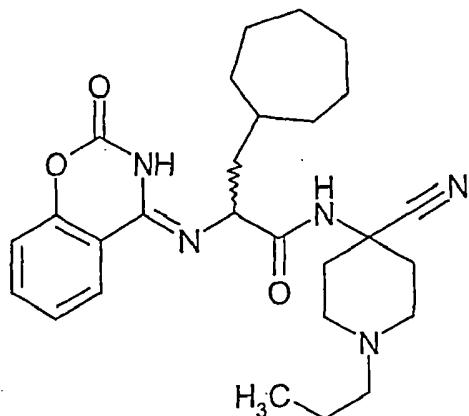
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej; MS: 440 (M+1)



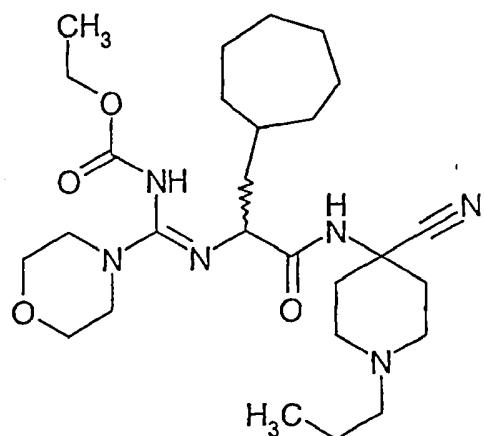
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 453 (M+1)



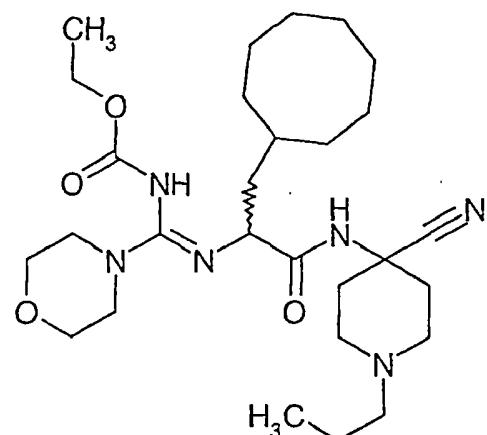
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



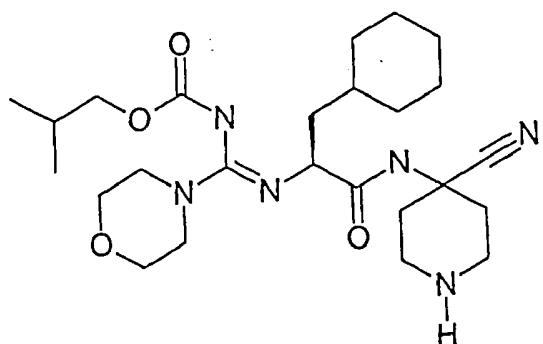
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid; MS: 480 (M+1)



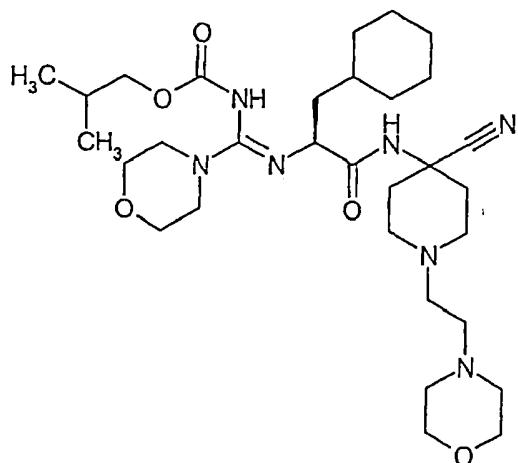
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 519 (M+1)



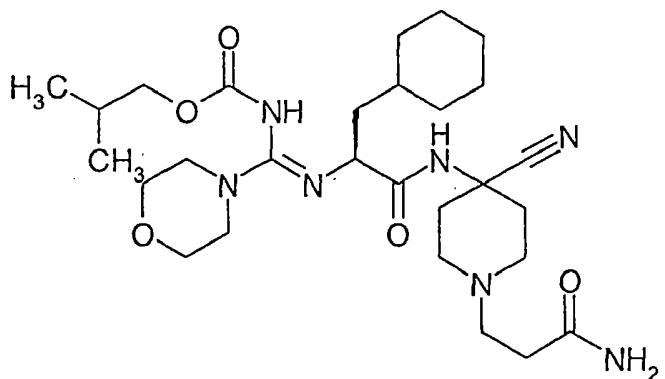
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej; MS: 533 (M+1)



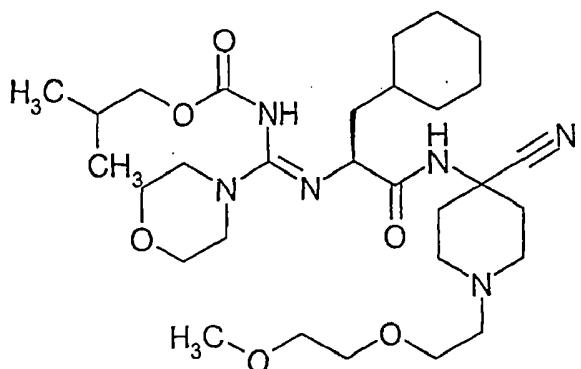
Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



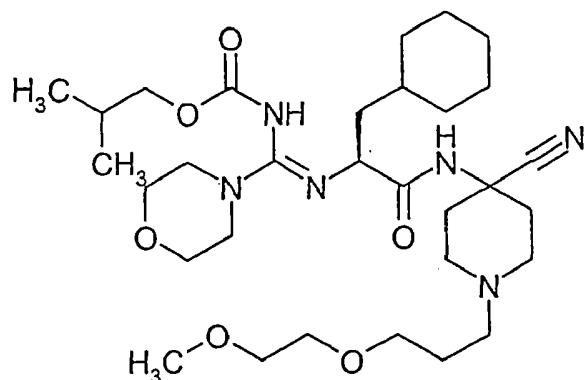
Izobutylester kyseliny ($\{1-[4\text{-kyano-1-(2\text{-morpholin-4\text{-yl-etyl)-piperidín-4\text{-yl-karbamoyl})-2\text{-cyklohexyl-ethylamino}]\text{-morpholin-4\text{-yl-metylén}}}\text{-karbamovej; MS: 604 (M+1)}$)



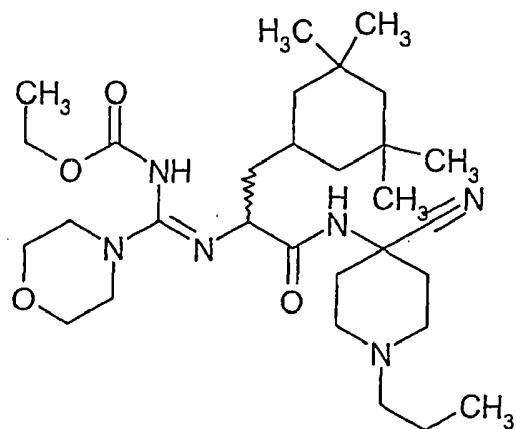
Izobutylester kyseliny ($\{1-[1\text{-}(2\text{-karbamoyl-etyl)-4\text{-kyano-piperidín-4\text{-yl-karbamoyl})-2\text{-cyklohexyl-ethylamino}]\text{-morpholin-4\text{-yl-metylén}}}\text{-karbamovej; MS: 562 (M+1)}$)



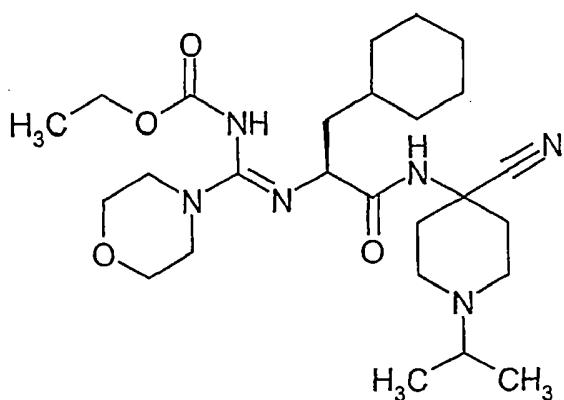
Izobutylester kyseliny [$(1\text{-}\{4\text{-kyano-1-[2-(2\text{-metoxy-etoxy)-etyl]-piperidín-4\text{-yl-karbamoyl})-2\text{-cyklohexyl-ethylamino}\}\text{-morpholin-4\text{-yl-metylén}}}\text{-karbamovej; MS: 593 (M+1)}$)



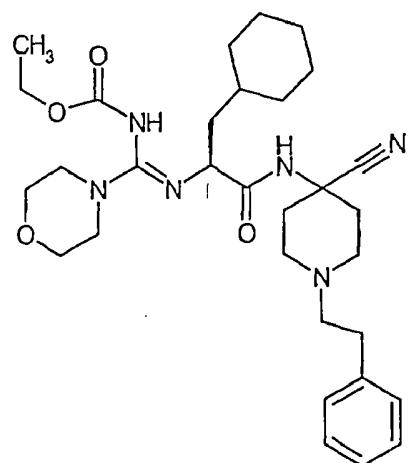
Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxyl-etoxy)propyl]piperidin-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morpholin-4-yl-metylén]-karbamovej; MS: 607 (M+1)



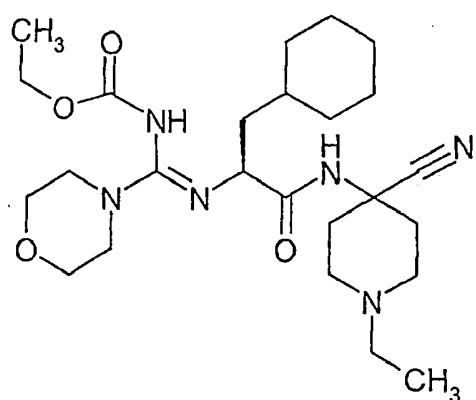
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-(3,3,5,5-tetramethyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 561 (M+1)



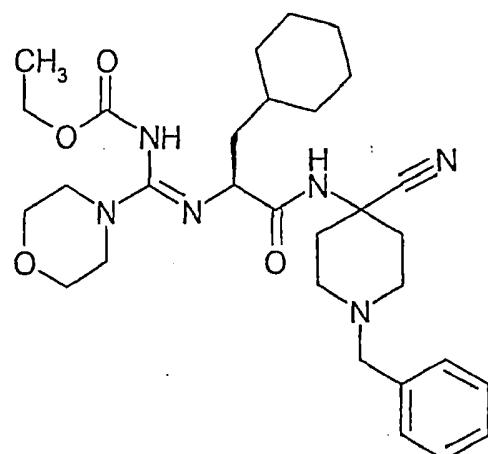
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 505 (M+1)



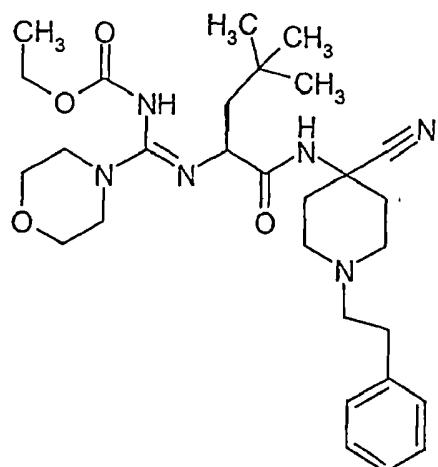
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 567 (M+1)



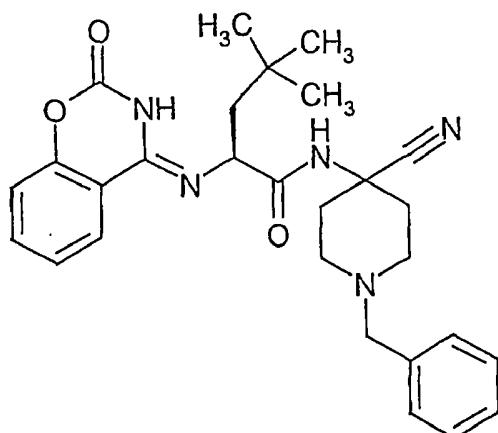
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 491 (M+1)



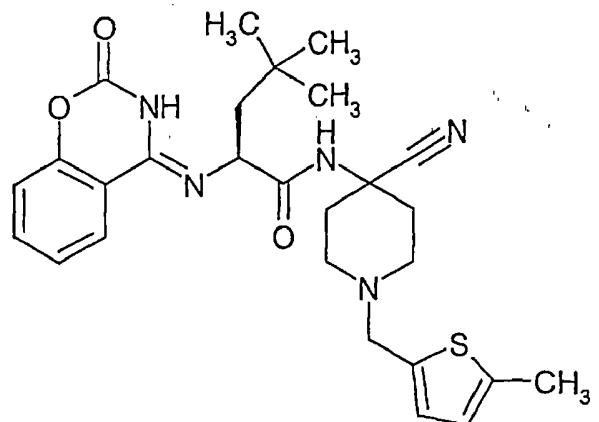
Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 553 (M+1)



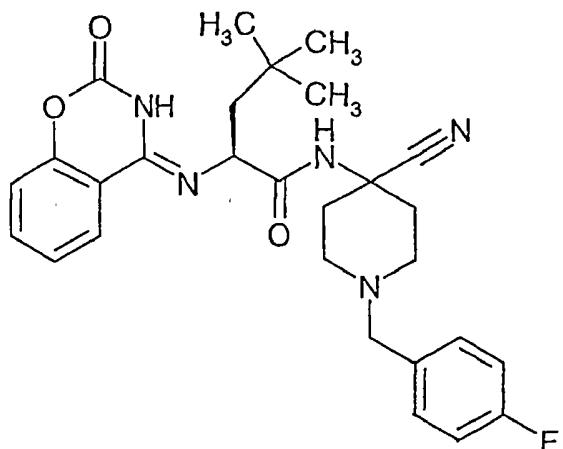
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morpholín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 541 (M+1)



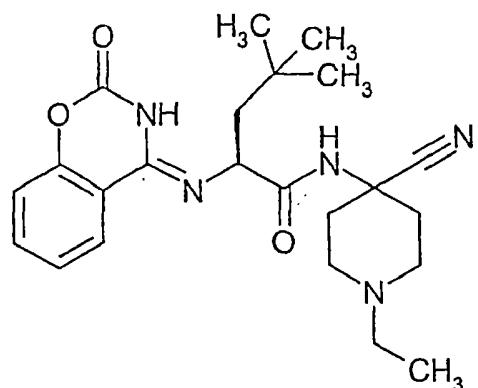
(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 488 (M+1)



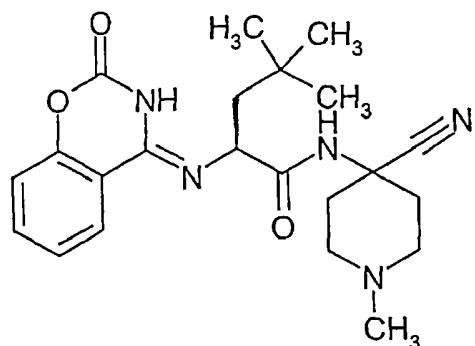
[4-Kyano-1-(5-metylthiofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 508 (M+1)



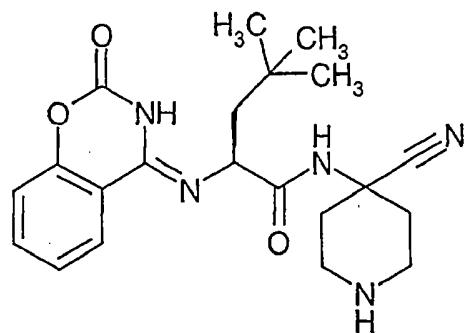
[4-Kyano-1-(4-fluorobenzyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 506 (M+1)



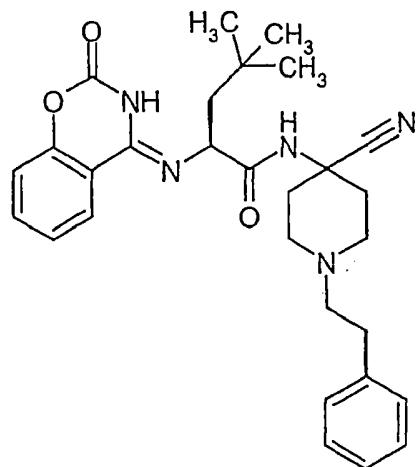
(4-Kyano-1-ethyl-piperidin-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 426 (M+1)



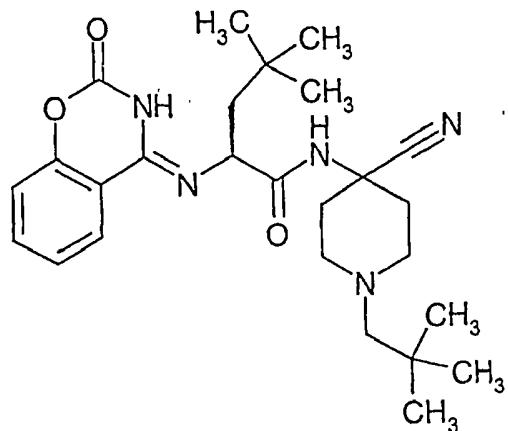
(4-Kyano-1-methylpiperidin-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 412 (M+1)



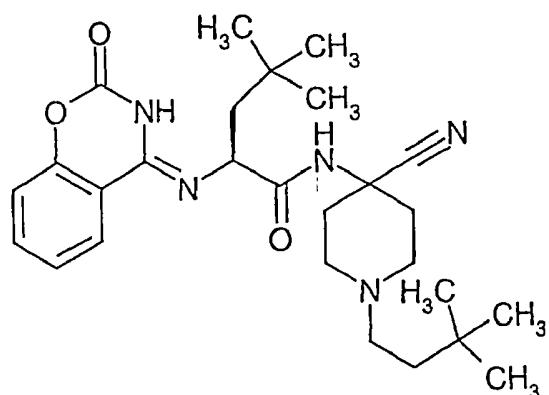
(4-Kyano-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 398 (M+1)



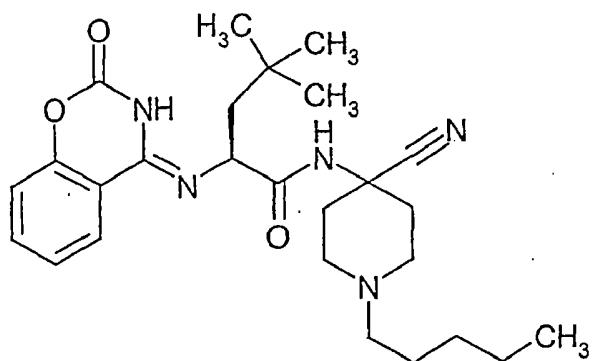
(4-Kyano-1-fenetylpiriperidin-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 502 (M+1)



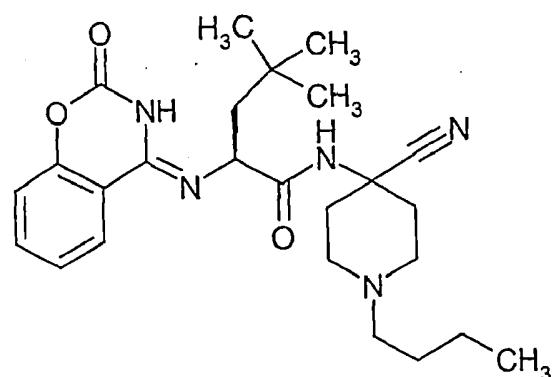
[4-Kyano-1-(2,2-dimethylpropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



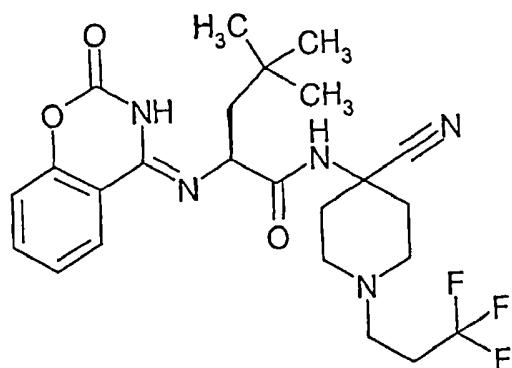
[4-Kyano-1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 482 (M+1)



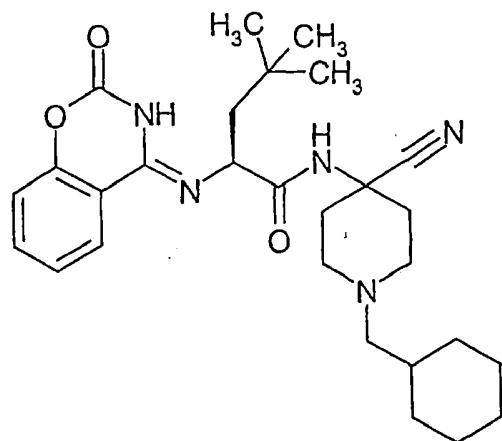
(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 468 (M+1)



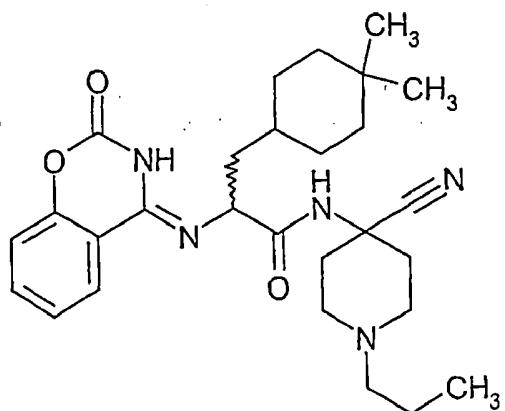
(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 454 (M+1)



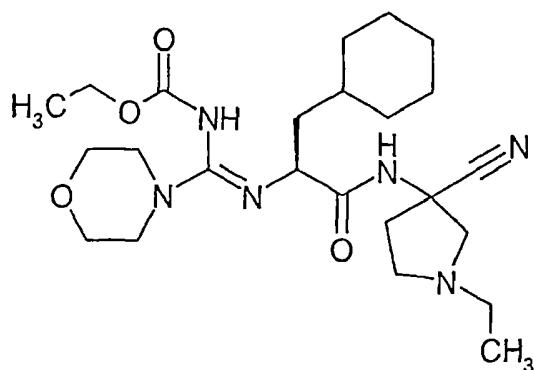
[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-piperidin-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



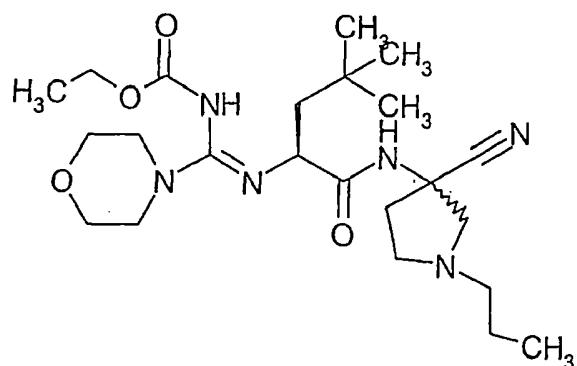
(4-Kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-pentánovej; MS: 494 (M+1)



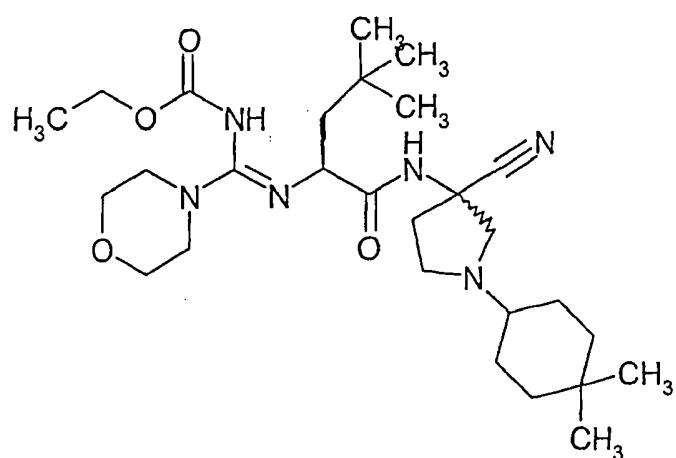
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo-1[e][1,3]oxazin-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 494 (M+1)



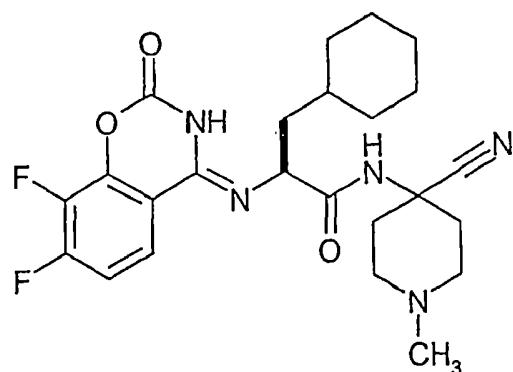
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 477 (M+1)



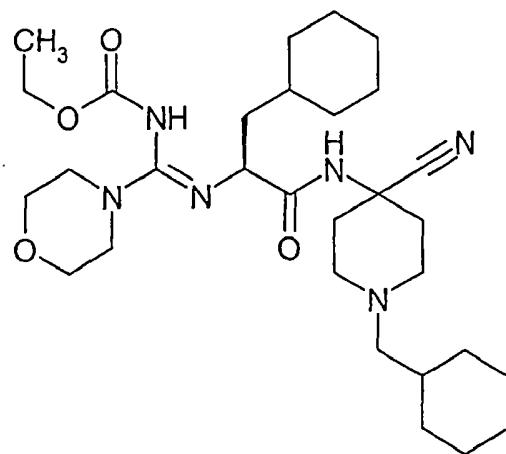
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-propyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimethylbutyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 465 (M+1)



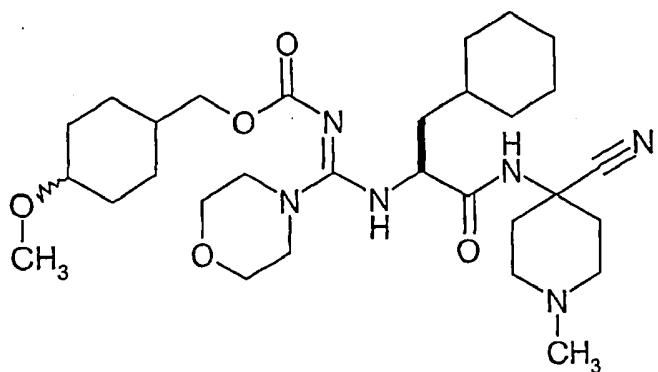
Etylester kyseliny ({1-[3-kyano-1-(4,4-dimethylcyklohexyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-3,3-dimethyl-butylamino}-morfolín-4-yl-metylén)-karbamovej; MS: 533 (M+1)



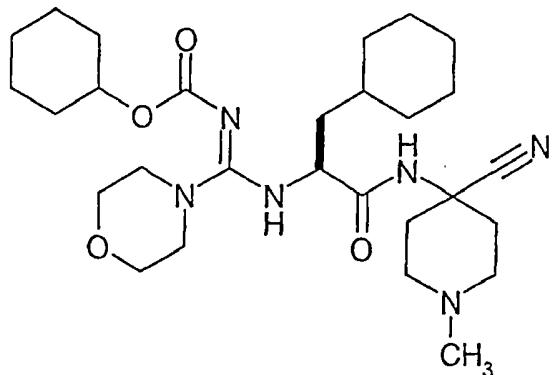
N-(4-Kyano-1-methyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid; MS: 474 (M+1)



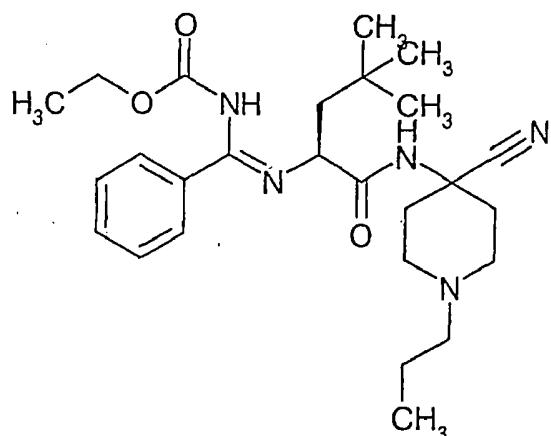
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 559 (M+1)



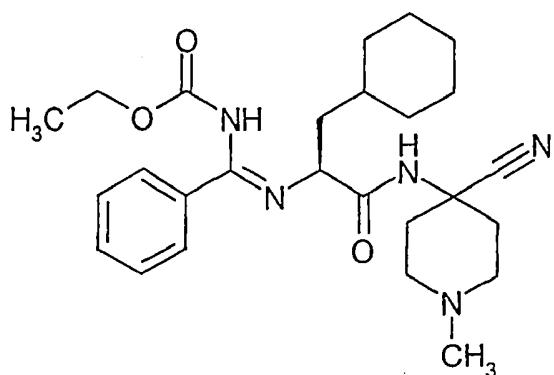
4-Metoxycyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-methyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 575 (M+1)



Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej; MS: 531 (M+1)



Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butylamino]-fenylmethylén}-karbamovej; MS: 470 (M+1)



Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-fenylmethylén}-karbamovej; MS: 468 (M+1).

Lubovoľné zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré obsahujú jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka, sa môžu vyskytovať ako racemáty alebo racemicke zmesi, jednotlivé enantiomery, diastereomérne zmesi a individuálne diastereomery. Všetky takéto izomérne formy týchto zlúčenín sú výslovne zahrnuté do tohto vynálezu. Každý stereogénny uhlík môže byť v R alebo S-konfigurácii, pokiaľ nie je uvedené ináč, alebo v kombinácii konfigurácií.

Niekteré zo zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib môžu existovať vo viac než jednej tautomérnej forme. Vynález zahrnuje všetky takéto tautomery.

Odborníkovi v tejto oblasti bude zrejmé, že všetky zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú tie, ktoré sú chemicky stabilné.

Vynález zahrnuje farmaceuticky prijateľné deriváty zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib. Výraz "farmaceuticky prijateľný derivát" sa týka akejkoľvek farmaceuticky prijateľnej kyseliny, soli alebo esteru zlúčeniny podľa tohto vynálezu, alebo akejkoľvek ďalšej zlúčeniny, ktorá pri podaní pacientovi je schopná poskytnúť (priamo alebo nepriamo) zlúčeninu podľa tohto vynálezu, farmakologicky aktívny metabolit alebo jeho farmakologicky aktívny zvyšok.

Okrem toho, zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahrnujú prekurzory zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib. Prekurzory zahrnujú tie zlúčeniny, ktoré sa po jednoduchej premene zmenia tak, aby vytvorili zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Jednoduché chemické premeny zahrnujú hydrolýzu, oxidáciu a redukciu, ktoré prebiehajú enzymaticky, metabolicky alebo inak. Konkrétnie, keď sa prekurzor podľa tohto vynálezu podáva pacientovi, tento prekurzor sa môže premeniť na zlúčeninu všeobecného vzorca Ia a Ib, čím vyvolá požadovaný farmakologický účinok.

Aby sa tu opísaný vynález mohol lepšie pochopiť, predkladá sa nasledujúci podrobný opis. Používajú sa tu nasledujúce skratky:

BOC alebo *t*-BOC je terciárny butoxykarbonyl;

t-Bu je terciárny butyl;

DMF je dimetylformamid;

EtOAc je etylacetát;

THF je tetrahydrofuran;

Ar je argón;

EDC je 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, hydrochlorid a

HOBT je 1-hydroxybenzotriazol.

Tiež, ako sa tu používa, každý z nasledujúcich výrazov, či už použitý samotný alebo v spojení s ďalšími výrazmi, je určený nasledovne (okrem prípadov, kde je zaznamenané ináč):

Výraz "alkyl" sa týka nasýteného alifatického radikálu, obsahujúceho jeden až desať atómov uhlíka, alebo mono- alebo polynenasýteného alifatického uhľovodíkového radikálu, obsahujúceho od dvoch do dvanásť atómov uhlíka. Mono- alebo polynenasýtený alifatický uhľovodíkový radikál obsahuje aspoň jednu dvojitu alebo trojitu väzbu. "Alkyl" sa týka tak rozvetvených, ako aj nerozvetvených alkylových skupín. Príklady "alkylu" zahrnujú alkylové skupiny, ktorými sú alkylové skupiny s lineárnym reťazcom, obsahujúce od jedného do ôsmich atómov uhlíka, a rozvetvené alkylové skupiny, obsahujúce od troch do ôsmich atómov uhlíka. Ďalšie príklady zahrnujú nižšie alkylové skupiny, ktorými sú alkylové skupiny s lineárnym reťazcom, obsahujúce od jedného do šiestich atómov uhlíka, a rozvetvené alkylové skupiny, obsahujúce od troch do šiestich atómov uhlíka. Treba to chápať tak, že akýkoľvek kombinovaný výraz, používajúci predponu "alk" alebo "alkyl", sa týka analógov podľa horeuvedenej definície "alkylu". Napríklad výrazy, ako je "alkoxy", "alkyltio", sa týkajú alkylových skupín, viazaných na druhú skupinu cez atóm kyslíka alebo síry. "Alkanoyl" sa týka alkylovej skupiny, viazanej na karbonylovú skupinu (C=O). Každý alkyl alebo alkylový analóg, ktorý je tu opísaný, sa bude chápať ako voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný.

Výraz "cykloalkyl" sa týka cyklického analógu alkylovej skupiny, ako bola určená vyššie. Príkladmi cykloalkylových skupín sú nasýtené alebo nenasýtené nearomatické cykloalkylové skupiny, obsahujúce od troch do ôsmich atómov uhlíka, a ďalšie príklady zahrnujú cykloalkylové skupiny s tromi až šiestimi atómami uhlíka. Každý tu opísaný cykloalkyl sa bude chápať ako voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný.

Výraz "aryl" sa týka fenylu a naftylu.

Výraz "halogén" sa týka halogénového radikálu, vybraného z fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. Typickými halogénovými skupinami v tomto vynáleze sú fluór, chlór a bróm.

Výraz "heteroaryl" sa týka stabilného 5- až 8-členného (ale výhodne 5- alebo 6-členného) monocyklického alebo 8- až 11-členného bicyklického aromatického heterocyklického radikálu. Každý heterocyklus pozostáva z atómov uhlíka a z 1 až 4 heteroatómov, vybraných z dusíka, kyslíka alebo síry. Heterocyklus môže byť viazaný ktorýmkoľvek atómom kruhu, čo viedie k vytvoreniu stabilnej štruktúry. Príklady "heteroarylu" zahrnujú radikály, ako je furanyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolizinyl, indolyl, izoindolyl, benzofuranyl, benzotienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benztriazolyl, benzoxazolyl, purinyl, chinolizinyl, chinolinyl, izochinolinyl, cinolinyl, ftalazinyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, naftyridinyl, pteridinyl, karbazolyl, akridinyl, fenazinyl, fenotiazinyl a fenoxyazinyl.

Výraz "heterocyklus" sa týka stabilného 4- až 8-členného (ale výhodne 5- alebo 6-členného) monocyklického alebo 8- až 11-členného bicyklického heterocyklického radikálu, ktorý môže byť nasýtený alebo nenasýtený a je nearomatický. Každý heterocyklus pozostáva z atómov uhlíka a z 1 až 4 heteroatómov, vybraných z dusíka, kyslíka a síry. Tento heterocyklus môže byť viazaný ktorýmkoľvek atómom kruhu, čo viedie k vytvoreniu stabilnej štruktúry. Príklady "heterocyklu" zahrnujú radikály, ako je pyrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, pyranyl, tiopyranyl, piperazinyl, indolinyl, azetidinyl, tetrahydropyran, tetrahydrotiopyran, tetrahydrofuran, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyridazinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidín-2-yl-amín, dihydrooxazolyl, 1,2-tiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-tiadiazinanyl-1,1-dioxid, izotiazolidinyl-1,1-dioxid a imidazolidinyl-2,4-dián.

Výraz "heterocyklus", "heteroaryl" alebo "aryl", keď je v spojení s inou skupinou, pokiaľ nie je uvedené inak, bude mať ten istý význam, ako je uvedené vyššie. Napríklad "aroyl" sa týka fenylu alebo naftylu, viazaného na karbonylovú skupinu (C=O).

Každý aryl alebo heteroaryl, pokiaľ nie je uvedené inak, zahrnuje jeho čiastočne alebo úplne hydrogenizované deriváty. Napríklad chinolinyl môže zahrňovať dekahydrochinolinyl a tetrahydrochinolinyl, naftyl môže zahrňovať jeho hydrogenizované deriváty, ako je tetrahydronaftyl. Ďalšie čiastočne alebo úplne

hydrogenizované deriváty tu opísaných arylových a heteroarylsových zlúčenín budú odborníkom v tejto oblasti zrejmé.

Výraz heterocyklus, pokiaľ sa týka "Het", sa má chápať tak, že znamená stabilný nearomatický spiroheterocyklus, 4- až 8-členný (ale výhodne 5- alebo 6-členný) monocyklický, 8- až 11-členný bicyklický heterocyklický radikál, ktorý môže byť buď nasýtený alebo nenasýtený, alebo C6-C10 premostený bicyklo, kde jeden alebo viaceré atómy uhlíka sú voliteľne nahradené heteroatómom. Každý heterocyklus pozostáva z atómov uhlíka a z 1 až 4 heteroatómov, vybraných z dusíka, kyslíka a síry. Heterocyklus môže byť viazaný ktorýmkoľvek atómom kruhu, čo vedie k vytvoreniu stabilnej štruktúry. Príklady "Het" zahrnujú nasledujúce heterocykly: azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, oxepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, azokanyl, oxokanyl, 1,3-diazokanyl, 1,4-diazokanyl, 1,5-diazokanyl, 1,3-dioxokanyl, 1,4-dioxokanyl, 1,5-dioxokanyl, 1,3-oxazokanyl, 1,4-oxazokanyl, 1,5-oxazokanyl, 1,3-diazepanyl, 1,4-diazepanyl, 1,3-dioxepanyl, 1,4-dioxepanyl, 1,3-oxazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-tiazokanyl-1,1-dioxid, 1,2,8-tiadiazokanyl-1,1-dioxid, 1,2-tiazepanyl-1,1-dioxid, 1,2,7-tiadiazepanyl-1,1-dioxid, tetrahydrotiofenyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydro-pyridazinyl, piperazinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, pyrazolidinyl, dihydrooxazolyl, dihydrotiazolyl, dihydroimidazolyl, izoxazolinyl, oxazolidinyl, 1,2-tiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-tiadiazinanyl-1,1-dioxid, izotiazolidinyl-1,1-dioxid, imidazolidinyl-2,4-dión, imidazolidinyl, morfolinyl, dioxanyl, tetrahydropyridinyl, tiomorfolinyl, tiazolidinyl, dihydropyranol, ditianyl, dekahydrochinolinyl, dekahydroizochinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyl, indolinyl, oktahydrochinolizinyl, dihydroindolizinyl, okta-hydroindolizinyl, oktahydroindolyl, dekahydrochinazolinyl, dekahydrochinoxalinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinazolinyl alebo 1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinyl, azabicyklo-[3,2,1]oktán, azabicyklo[2,2,1]heptán, azabicyklo[2,2,2]oktán, azabicyklo[3,2,2]-nonán, azabicyklo[2,1,1]hexán, azabicyklo[3,1,1]heptán, azabicyklo[3,3,2]dekán a 2-oxa- alebo 2-tia-5-azabicyklo[2,2,1]heptán; každý heterocyklický kruh je substituovaný jedným alebo viacerými R⁵. Substituent R⁵ je určený vyššie.

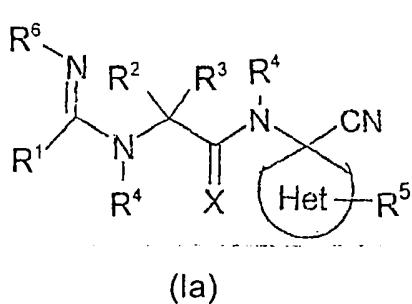
Ako sa tu používajú vyššie a v celej tejto prihláške, "dusík" a "síra" zahrnujú ľubovoľnú oxidovanú formu dusíka a síry a kvartérnu formu akéhokoľvek bázického dusíka.

Aby sa tento vynález ľepšie chápal, uvádzame nasledujúce príklady. Účelom týchto príkladov je ilustrovať výhodné uskutočnenia tohto vynálezu a nemajú sa chápať ako obmedzujúce rozsah tohto vynálezu akýmkoľvek spôsobom.

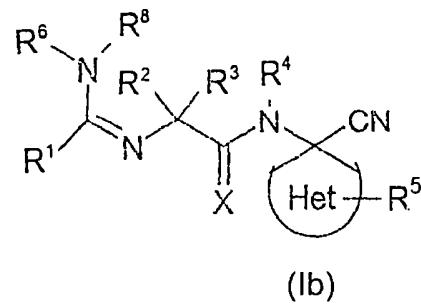
Príklady, ktoré nasledujú, sú ilustratívne a, ako rozpoznajú odborníci v tejto oblasti, jednotlivé reaktanty alebo podmienky by sa mohli meniť podľa potreby pre jednotlivé zlúčeniny. Východiskové materiály, použité v schéme nižšie, sú buď komerčne dostupné, alebo ich odborníci v tejto oblasti ľahko pripravia z komerčne dostupných materiálov.

Všeobecné syntetické spôsoby

Tento vynález tiež poskytuje spôsoby prípravy uvedených nových zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa dajú pripraviť ďalej opisanými spôsobmi, spôsobmi, ktoré nájdeme v US prihláške č. 09/655 351, ktorá je sem celá zahrnutá odkazom, a spôsobmi, ktoré sú pre odborníkov v tejto oblasti známe.

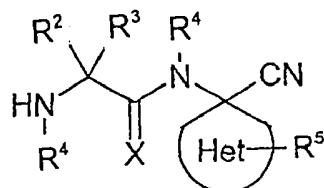


(Ia)



(Ib)

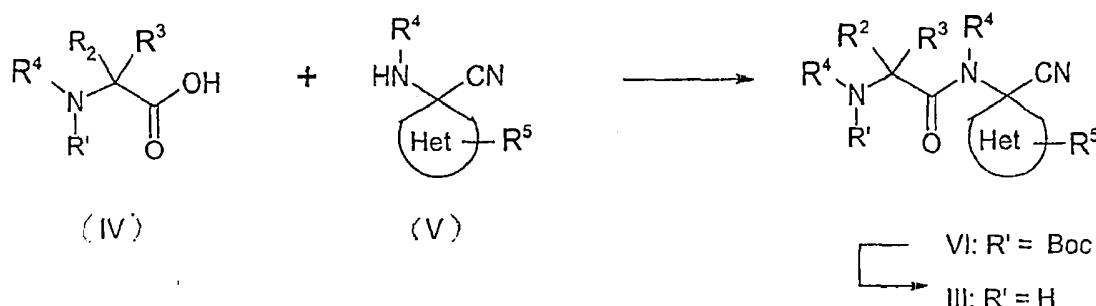
Kľúčovým medziproduktom pri príprave zlúčenín všeobecných vzorcov Ia a Ib je dipeptidnitrilový medziprodukt III.



(III)

Syntéza medziproduktov všeobecného vzorca III je opísaná v US predbežnej patentovej prihláške 60/222 900 a je uvedená ďalej v schémach I a II.

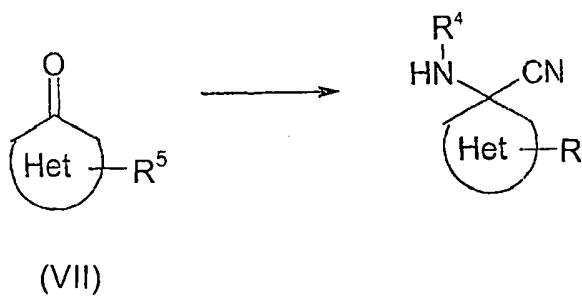
Schéma I



Ako je znázornené v schéme I, aminokyselina IV, ktorá nesie vhodnú chrániacu skupinu R', reaguje s aminonitriлом vzorca V pri vhodných väzbových podmienkach. Príkladom vhodnej chrániacej skupiny je *terc*-butoxykarbonylová (BOC) skupina. Príkladom štandardných väzbových podmienok by mohlo byť spájanie východiskových materiálov v prítomnosti väzbového činidla, ako je 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (EDC) s 1-hydroxybenzotriazolom (HOBT), vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF alebo metylénchlorid. Môže sa pridať zásada, ako je *N*-methylmorfolín. Potom nasleduje odstránenie chrániacej skupiny, aby vznikol aminokyselinový nitril vzorca III.

Medziprodukt aminonitril vzorca V, použitý v schéme I vyššie, sa môže pripraviť, ako je naznačené v schéme II.

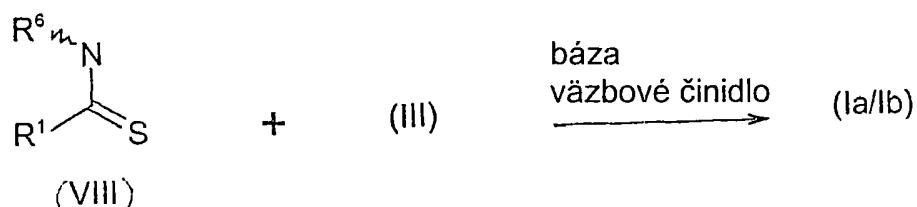
Schéma II



Pri tomto spôsobe ketón, ktorý nesie "Het", reaguje s primárny amínom alebo amóniou soľou, ako je chlorid amónny, a s kyanidovou soľou, ako je kyanid draselný alebo kyanid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda alebo roztok amoniaku v metanole, asi od teploty miestnosti po teplotu refluxu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia/Ib sa môžu pripraviť spôsobmi A až D, ako je znázornené v schémach III až VI.

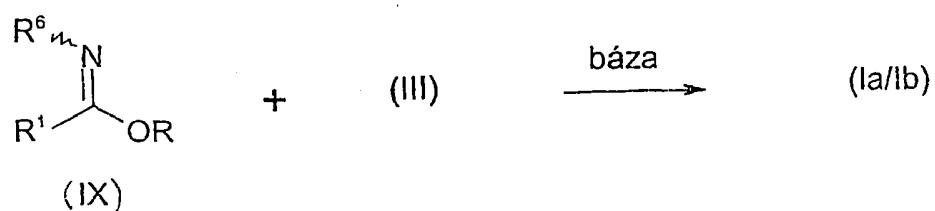
Schéma III (spôsob A)



Podľa spôsobu A sa dipeptidnitrilový medziprodukt III alebo jeho zásaditá soľ nechá reagovať s VIII v prítomnosti vhodného väzbového činidla, aby vznikol požadovaný produkt Ia/Ib. Vhodné reakčné podmienky sú odborníkom v tejto oblasti známe a niektoré príklady vhodných väzbových činidiel zahrnujú 2-chlór-1-metyl-pyridiniumjodid (Yong, Y. F. a ďalší, J. Org. Chem. 62, 1540, 1997), fosgén alebo trifosgén (Barton, D. H. a ďalší, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2085, 1982), alkylhalidy (Brand, E. a Brand, F. C., Org. Synth. 3, 440, 1955), karbodiimidy (Poss, M. A. a ďalší, Tetrahedron Lett. 40, 5933, 1992) a soli ortuti (Su, W., Synthetic Comm. 26, 407, 1996 a Wiggall, K. J. a Richardson, S. K. J., Heterocyclic Chem. 32, 867, 1995).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib sa môžu tiež pripraviť spôsobom B, ako je znázornené v schéme IV, kde R je alkylová alebo arylová skupina.

Schéma IV (spôsob B)

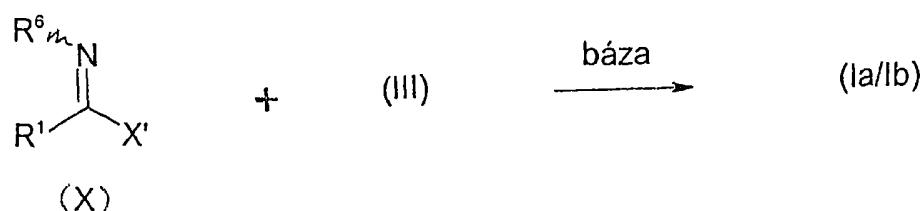


Podľa spôsobu B sa dipeptidnitrilový medziprodukt III alebo jeho zásaditá soľ nechá reagovať s IX s pridaním alebo bez pridania zásady, ako je trietyljamín, aby vznikol požadovaný produkt Ia/lb. Vhodné reakčné podmienky sú odborníkom v tejto oblasti známe a príklady takýchto pridaní amínov sa dajú nájsť v chemickej literatúre, napríklad Haake, M. a Schummelfeder, B., *Synthesis* 9, 753, 1991; Dauwe, C. a Buddrus, J., *Synthesis* 2, 171, 1995; Ried, W. a Piechaczek, D., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 97, 696, 1966; a Dean, W. D. a Papadopoulos, E. P., *J. Heterocyclic Chem.* 19, 1117, 1982.

Medziprodukt IX je buď komerčne dostupný, alebo sa dá syntetizovať spôsobmi, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe a sú opísané v literatúre, napríklad Francesconi, I. a ďalší, J. Med. Chem. 42, 2260, 1999; Kurzer, F., Lawson, A., Org. Synth., 645, 1963; a Gutman, A. D. US 3984410, 1976.

V podobnej reakcii sa môže namiesto medziproduktu IX použiť medziprodukt X s halogénom alebo inou vhodnou odstupujúcou skupinou X' , ako je znázornené v spôsobe C, schéma V.

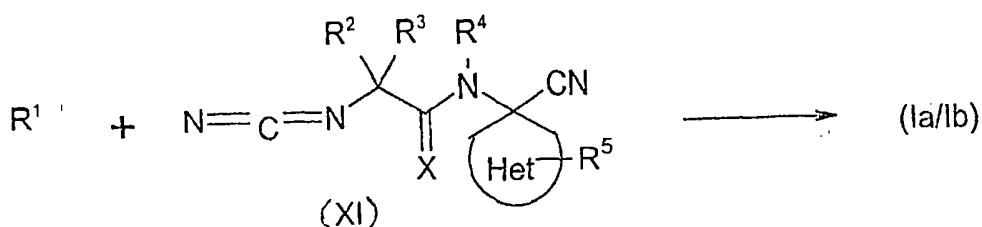
Schéma V (spôsob C)



Podľa spôsobu C sa dipeptidnitrilový medziprodukt alebo jeho zásaditá soľ nechá reagovať s medziproduktom X s pridaním alebo bez pridania zásady, ako je trietyljamín, aby vznikol požadovaný produkt Ia/lb. Spôsoby uskutočnenia tejto reakcie sú odborníkom v tejto oblasti známe a sú opísané v chemickej literatúre (napríklad Dunn, A. D., Org. Prep. Proceed. Int. 30, 709, 1998; Lindstroem, S. a ďalší, Heterocycles 38, 529, 1994; Katritzky, A. R. a Saczewski, F., Synthesis, 561, 1990; Hontz, A. C. a Wagner, E. C., Org. Synth. IV, 383, 1963; Stephen, E. a Stephen, H., J. Chem. Soc., 490, 1957).

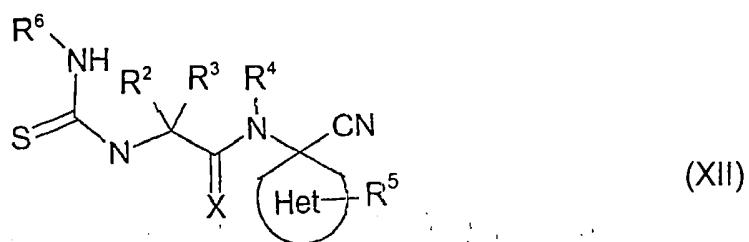
Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia/Ib, v ktorých R¹ je amín, sa dajú tiež pripraviť spôsobom D, ako je znázornené v schéme VI.

Schéma VI (spôsob D)



Podľa spôsobu D sa karbodiimidový XI derivát zlúčeniny III nechá reagovať s amínom R^1 , aby vznikol požadovaný guanidínový Ia/Ib produkt. Konverzia amínov na karbodiimidy je odborníkom v tejto oblasti známa a je opísaná v literatúre (napríklad Pri-Bar, I. a Schwartz, J., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 347, 1997; Hirao, T. a Saegusa, T., J. Org. Chem. 40, 298, 1975). Reakcia karbodiimidov a amínovými nukleofilmami tiež opisuje v literatúre (napríklad Yoshiizumi, K. a ďalší, Chem. Pharm. Bull. 45, 2005, 1997; Thomas, E. W. a ďalší, J. Med. Chem. 32, 228, 1989; Lawson, A. a Tinkler, R. B., J. Chem. Soc. C, 1429, 1971).

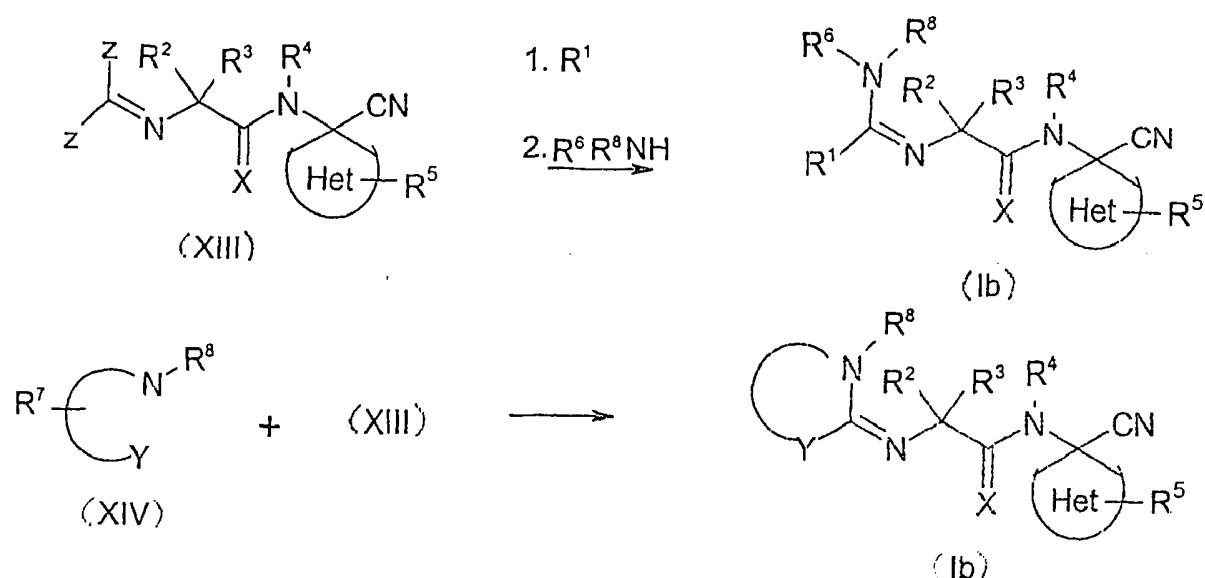
V modifikovanom spôsobe D sa môže začať tiomočvinou XII (vytvorenou reakciou príslušného amínu s izotiocyanatanom $R^6N=C=S$) a potom vytvoriť príslušný karbodiimid XI *in situ* reakciou s vhodným desulfurizačným činidlom, ako je $HgCl_2$, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF alebo acetonitril.



Zlúčeniny všeobecného vzorca Ib, kde R^1 je amín, sa môžu pripraviť s použitím všeobecného spôsobu, ktorý opísali M. Haake a B. Schummfelder (Synthesis, 753, 1991). Podľa tohto postupu (spôsob E, schéma VII) medziprodukt XIII, ktorý nesie dve vhodné odstupujúce skupiny Z, ako sú fenoxyksupiny, reaguje postupne s amínmami R^1 a R^6R^8NH vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo izopropanol, aby vznikol požadovaný produkt. Reakcia prvého amínu sa môže uskutočniť pri teplote okolo teploty miestnosti a reakcia druhého amínu sa výhodne

uskutočňuje so zahriatím na teplotu refluxu rozpúšťadla. Ak sa XIII nechá reagovať s dvojfunkčným nukleofilovým medziproduktom XIV, kde Y je nukleofílny heteroatóm, ako je N, O alebo S, môže sa získať produkt všeobecného vzorca Ib, kde R¹ a R⁶ vytvárajú heterocyklický kruh. Medziprodukt XIII sa môže pripraviť reakciou III (R⁴=H) s dichlórdifenoxymetánom, ktorý sa zasa môže pripraviť zahrievaním difenylkarbonátu s PCl₅ (R. L. Webb a C. S. Labow, J. Het. Chem., 1205, 1982).

Schéma VII (spôsob E)



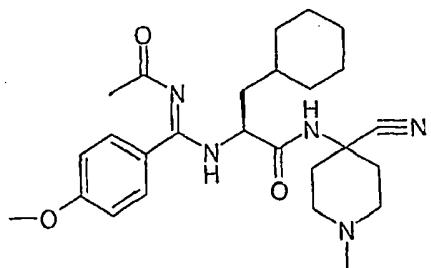
Aby bol tento vynález zrozumiteľnejší, predkladajú sa nasledujúce príklady. Tieto príklady sú určené na ilustrovanie uskutočnenia tohto vynálezu a nemajú sa chápať ako obmedzujúce rozsah tohto vynálezu akýmkolvek spôsobom.

Príklady, ktoré nasledujú, sú ilustratívne a, ako rozpoznajú odborníci v tejto oblasti, jednotlivé reaktanty alebo podmienky by sa mohli podľa potreby modifikovať pre jednotlivé zlúčeniny bez zbytočného experimentovania. Východiskové materiály, použité v nižšie uvedenej schéme, sú buď komerčne dostupné, alebo ich ľahko pripravia z komerčne dostupných materiálov odborníci v tejto oblasti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady syntéz

Príklad 1



2-{[Acetylimino-(4-methoxyfenyl)-metyl]-amino}-N-(4-kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexylpropiónamid (spôsob A)

(a) *N*-(4-Methoxytiobenzyl)-acetamid

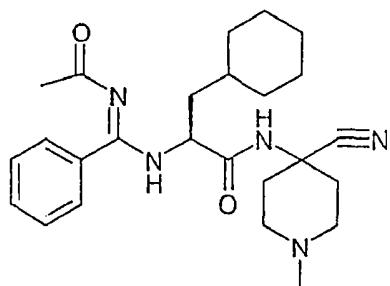
Roztok acetylchloridu (4,69 g, 59,8 mmol) v acetóne (20 ml) sa po kvapkách pridal do roztoku 4-methoxytiobenzamidu (5,00 g, 29,9 mmol) a pyridínu (4,76 g, 60,1 mmol) v acetóne (30 ml). Reakčná zmes sa zahrievala k refluxu 30 minút, potom sa vyliala do ľadovej vody. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a sušil sa pod vákuom cez noc, aby vznikla svetložltá/oranžová tuhá látka (4,52 g, 72 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,89 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H).

(b) 2-{[Acetylimino-(4-methoxyfenyl)-metyl]-amino}-N-(4-kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid

2-Chlór-*N*-metylpyridínumjodid (660 mg, 2,58 mmol) sa pridal do roztoku *N*-(4-methoxytiobenzoyl)-acetamidu (420 mg, 2,01 mmol), bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu (730 mg, 2,00 mmol) a *N,N*-diizopropyletylamínu (1,05 ml, 6,02 mmol) v dichlórmetyne (8,0 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h, potom sa zriedila dichlórometánom (100 ml) a premyla sa 2 x 150 ml nasýteného uhličitanu sodného. Organická fáza sa sušila (MgSO₄) a skoncentrovala. Výsledný zvyšok sa chromatografoval bleskovou chromatografiou cez 100 g oxidu kremičitého najprv s

použitím EtOAc, potom dichlórmetánu/metanolu 9:1 ako eluentu, aby vznikol požadovaný produkt ako belavá tuhá látka (377 mg, 40 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,70 až 0,90 (m, 2H), 1,00 až 1,30 (m, 4H), 1,35 až 1,65 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 1,85 až 2,20 (m, 6H), 2,48 až 2,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,20 až 4,35 (m, 1H), 6,95 až 6,99 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS m/z 468 = M+1.

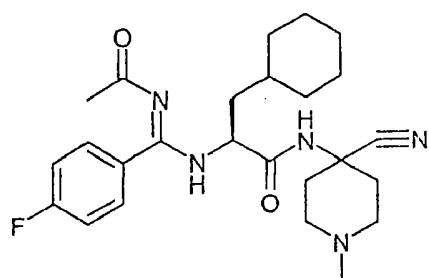
Príklad 2



2-[(Acetylirminofenylmethyl)-amino]-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexylpropiónamid

- (a) Tiobenzoylacetamid sa pripravil spôsobom podľa príkladu 1, krok a, vychádzajúc z tiobenzamidu.
- (b) Tituľná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z tiobenzoylacetamidu a bis-hydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexylpropiónamidu podľa spôsobu z príkladu 1, krok b. MS, m/z 438 = M+1.

Príklad 3

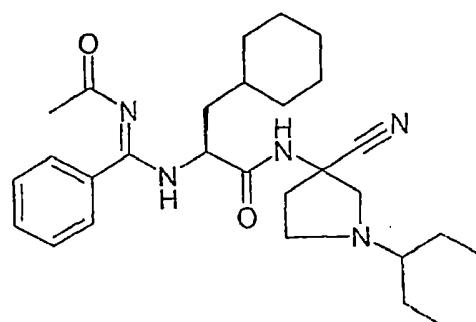


2-{{[Acetylirmino-(4-fluorfenyl)-methyl]-amino}-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid

(a) *N*-(4-Fluórtiobenzoyl)-acetamid sa pripravil podľa spôsobu z príkladu 1, krok a, vychádzajúc zo 4-fluórtiobenzamidu.

(b) Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z *N*-(4-fluórtiobenzoyl)-acetamidu a bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexylpropiónamidu podľa spôsobu z príkladu 1, krok b. MS, m/z 456 = M+1.

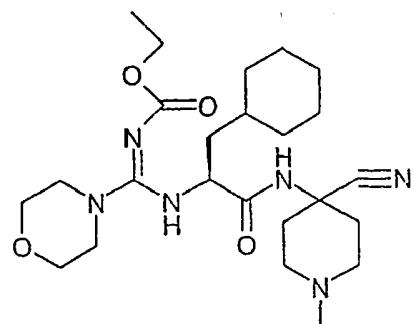
Príklad 4



2-[Acetylaminofenylmethyl]-amino]-N-[3-kyano-1-(1-etylpropyl)-pyrolidín-3-yl]-3-cyklohexyl-propiónamid

(a) Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z tiobenzoylacetamidu a bis-hydrochloridovej soli 2-amino-N-[3-kyano-1-(1-etylpropyl)-pyrolidín-3-yl]-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 1, krok b, s výnimkou toho, že zlúčenina sa čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C18 stĺpca obrátenej fázy s 20% acetonitrilom vo vode až 90% acetonitrilom vo vode. MS, m/z 480 = M+1.

Príklad 5



Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej (spôsob A)

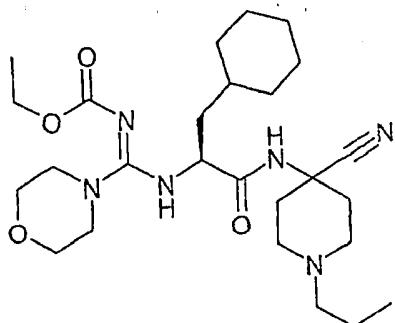
(a) Etylester kyseliny (morfolín-4-karbotioyl)karbamovej

Morfolín (7,5 ml, 86,0 mmol) sa po kvapkách pridal do roztoku etylizotio-kyanatánformiátu (10,0 ml, 84,8 mmol) v tetrahydrofurané (200 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2,5 h, potom sa skoncentrovala a sušila pod vákuom, aby vznikol požadovaný produkt ako biela tuhá látka (16,5 g, 89 %). Tento materiál sa použil bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,61 až 3,97 (m, 8H), 4,16 (q, 7,1 Hz, 2H), 7,44 (br s, 1H).

(b) Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej

2-Chlór-N-metylpyridiniumjodid (680 mg, 2,66 mmol) sa pridal do roztoku etylesteru kyseliny (morfolín-4-karbotioyl)-karbamovej (450 mg, 2,06 mmol), bis-hydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu (745 mg, 2,04 mmol) a *N,N*-diizopropyletylamínu (1,10 ml, 6,3 mmol) v dichlórmetyne (8,0 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2,5 h, potom sa prenesla do roztoku 10% kyseliny citrónovej a premyla sa EtOAc. Vodná fáza sa potom alkalizovala nasýteným roztokom uhličitanu sodného a extrahovala sa EtOAc. Organický extrakt sa sušil (MgSO_4) a skoncentroval, aby poskytol požadovaný produkt ako bielu tuhú látku (250 mg, 26 %). Tento materiál sa ďalej čistil HPLC s použitím 20 x 250 mm C_{18} stĺpca reverznej fázy s 20% acetonitrilom vo vode až 90% acetonitrilom vo vode. MS, m/z 477 = M+1.

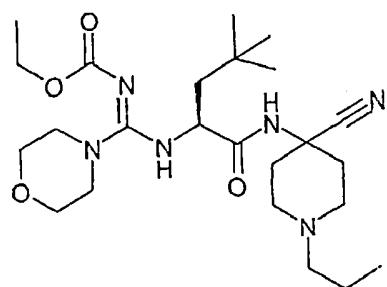
Príklad 6



Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propylpiridín-4-ylkarbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z etylesteru kyseliny (morpholin-4-karbamoyl)-karbamovej a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 5, krok b, s výnimkou toho, že zlúčenina sa najprv čistila chromatografiou cez silikagél s použitím 9:1 methylénchloridu:metanolu ako eluentu pred čistením HPLC s reverznými fázami. MS, m/z 505 = M+1.

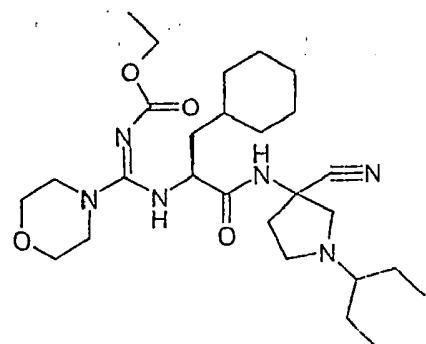
Príklad 7



Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutyl-imino]-morpholin-4-yl-metyl}-karbamovej

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z etylesteru kyseliny (morpholin-4-karbamoyl)-karbamovej a bishydrochloridovej soli (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-4,4-dimetylpentánovej podľa spôsobu z príkladu 5. MS, m/z 460 = M+1.

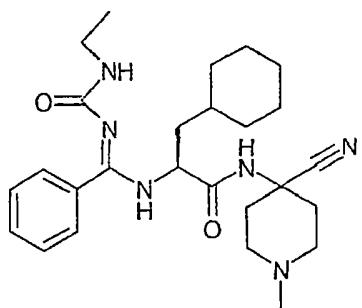
Príklad 8



Etylester kyseliny ({1-[3-kyano-1-(1-etylpropyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-2-cyklohexyl-etylamino}-morpholin-4-yl-metylén)-karbamovej

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z etylesteru kyseliny (morpholin-4-karbotoiyl)-karbamovej a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-[3-kyano-1-(1-etylpropyl)-pyrolidín-3-yl]-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 5, krok b. MS, m/z 519 = M+1.

Príklad 9



N-(4-Kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-[(ethylkarbamoyliminofenylmethyl)amino]propiónamid (spôsob B)

(a) Metylester kyseliny benzimidovej

Hydrochlorid metylesteru kyseliny benzimidovej (5 g, 29,1 mmol) sa rozdelil medzi nasýtený roztok uhličitanu sodného (200 ml) a dietyléter (100 ml). Organická vrstva sa sušila ($MgSO_4$) a skoncentrovala, aby vznikol požadovaný produkt ako bezfarebná tekutina (3,20 g, 81 %). Tento materiál sa použil bez ďalšieho čistenia.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (s, 3H), 7,39 až 7,46 (m, 3H), 7,75 (d, J = 1,1 Hz, 2H).

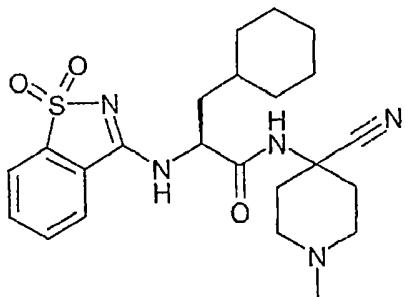
(b) 1-Etyl-3-(metoxyfenylmetylén)-močovina

Neriedená zmes metylesteru kyseliny benzimidovej (750 mg, 5,56 mmol) a etylizokyanatanu (808 mg, 11,3 mmol) sa miešala pri 50 °C 24 h. Nadbytočný izokyanatan sa odstránil pod vákuom, aby vznikol požadovaný produkt ako bezfarebný viskózny olej (1,09 g, 95 %). Tento materiál sa použil bez ďalšieho čistenia. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,25 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,97 (br s, 1H), 7,26 až 7,40 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 až 7,71 (m, 2H). MS, m/z 207 = M+1.

(c) *N*-(4-Kyano-1-metyl

Roztok 1-etyl-3-(metoxyfenylmetylén)-močoviny (350 mg, 1,70 mmol), bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-metylN,N-diizopropyletylamínu (352 mg, 2,73 mmol) v suchom metanole (5,0 ml) sa miešal pri teplote miestnosti 60 h. Reakčná zmes sa skoncentrovala a výsledný zvyšok sa chromatografoval bleskovou chromatografiou cez 50 g silikagélu s použitím dichlórmetánu až po 5% metanolu v dichlórmetáne ako eluenta. Toto poskytlo požadovaný produkt ako svetložltú tuhú látku (280 mg, 43 %), ktorá sa ďalej čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy spôsobom s 20% acetonitrilom vo vode až 90% acetonitrilom vo vode. MS, m/z 467 = M+1.

Príklad 10

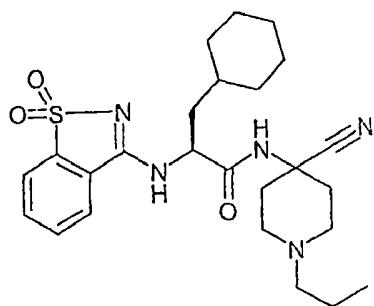


N-(4-Kyano-1-metylH-1 λ^6 -benzo-[d]-izotiazol-3-yl-amino)-propiónamid (spôsob C)

Suspenzia 3-chlór-benzo[d]izotiazol-1,1-dioxidu (300 mg, 1,49 mmol) a bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-metyl\mul, 4,10 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 deň. Suspenzia sa prefiltrovala, aby sa odstránil hydrochlorid trietylamínu, a filtrát sa skoncentroval. Výsledný zvyšok sa chromatografoval bleskovou chromatografiou cez 50 g oxidu kremičitého s použitím dichlórmetánu/metanolu 9:1 ako eluenta, aby vznikol požadovaný produkt ako svetložltá tuhá látka (310 mg, 49 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,25 až 0,45 (m, 1H), 0,65 až 0,85 (m, 2H), 0,95 až 1,10 (m, 2H),

1,30 až 1,60 (m, 7H), 1,75 až 1,85 (m, 2H), 1,85 až 2,2 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35 až 2,50 (m, 3H), 2,65 až 2,80 (m, 2H), 4,60 až 4,70 (m, 1H), 7,35 až 7,50 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H). MS m/z 458 = M+1.

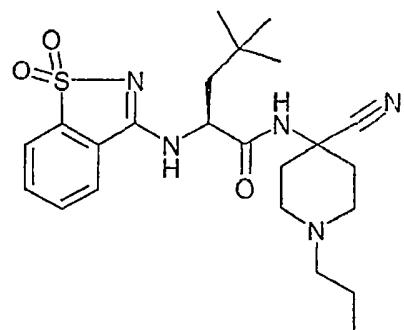
Príklad 11



N-(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo-[d]-izotiazol-3-yl-amino)-propiónamid

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-chlór-benzo[d]izotiazol-1,1-dioxidu a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 10 s výnimkou toho, že zlúčenina sa ďalej čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy s 20% acetonitrilom vo vode až s čistým acetonitrilom. MS, m/z 486 = M+1.

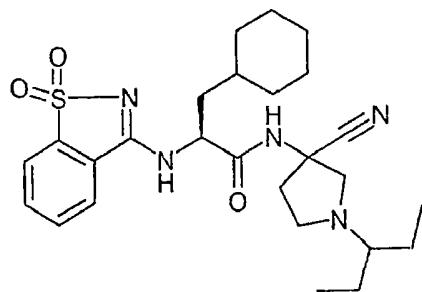
Príklad 12



(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo-[d]-izotiazol-3-yl-amino)-4,4-dimethylpentánovej

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-chlór-benzo[d]izotiazol-1,1-dioxidu a bishydrochloridovej soli (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-4,4-dimethylpentánovej podľa spôsobu z príkladu 10 s výnimkou toho, že zlúčenina sa ďalej čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy s 20% acetonitrilom vo vode až čistým acetonitrilom. MS, m/z 460 = M+1.

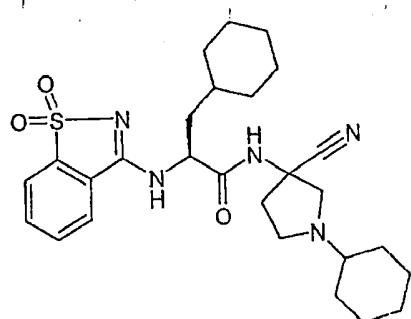
Príklad 13



N-[3-Kyano-1-(1-ethylpropyl)-pyrrolidin-3-yl]-3-cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo[d]izotiazol-3-yl-amino)-propiónamid

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-chlór-benzo[d]izotiazol-1,1-dioxidu a bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-[3-kyano-1-(1-ethylpropyl)-pyrrolidin-3-yl]-3-cyclohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 10 s výnimkou toho, že zlúčenina sa ďalej čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy so 40% acetonitrilom vo vode až čistým acetonitrilom. MS, m/z 500 = M+1.

Príklad 14



N-[3-Kyano-1-cyclohexyl-pyrrolidin-3-yl]-3-cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo[d]izotiazol-3-yl-amino)-propiónamid

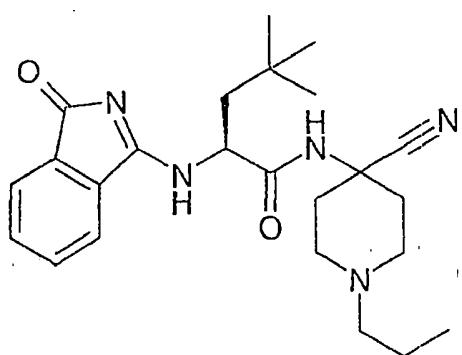
Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-chlór-benzo[d]izotiazol-1,1-dioxidu a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-[3-kyano-1-cyklohexylpyrolidín-3-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 10 s výnimkou toho, že zlúčenina sa ďalej čistila HPLC použitím 20 x 250 mm C₁₈ stípca reverznej fázy so 40% acetonitrilom vo vode až čistým acetonitrilom. MS, m/z 512 = M+1.

Príklad 15

N-(4-Kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(3-oxo-3H-izoindol-1-yl-amino)-propiónamid

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-imino-2,3-dihydroizoindol-1-ónu a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 10 s výnimkou toho, že ako rozpúšťadlo sa použil refluxovaný THF. Zlúčenina sa ďalej čistila HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stípca reverznej fázy spôsobom s 20% acetonitrilom vo vode až čistým acetonitrilom. MS, m/z 422,5 = M+1.

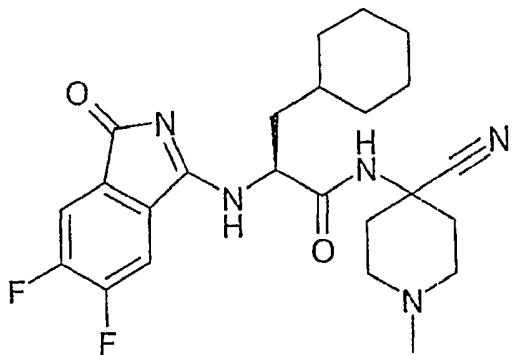
Príklad 16



(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(3-oxo-3H-izoindol-1-yl-amino)-pentánovej

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z 3-imino-2,3-dihydroizoindol-1-ónu a bishydrochloridovej soli (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-4,4-dimetylpentánovej podľa spôsobu z príkladu 15. MS, m/z 424,5 = M+1.

Príklad 17



N-(4-Kyano-1-metylpiridin-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(5,6-difluór-3-oxo-3*H*-izoindol-1-yl-amino)-propiónamid

(a) Metylester kyseliny 2-chlór-4,5-difluórbenzoovej

Kyselina 2-chlór-4,5-difluórbenzoová (1,93 g, 10 mmol) sa rozpustila v 20 ml acetónu. Pridal sa uhličitan cézny (5,29 g, 15 mmol), potom jódmetán (1,0 ml, 15 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala k refluxu 1 h a potom sa ochladila na teplotu miestnosti. Táto suspenzia sa potom zriedila 40 ml etyléteru. Tuhá látka sa odstránila filtračiou a premyla sa etyléterom. Filtrát sa odparil *in vacuo*, aby vznikla titulná zlúčenina v kvantitatívnom výťažku ako číry olej.

(b) Metylester kyseliny 2-kyano-4,5-difluórbenzoovej

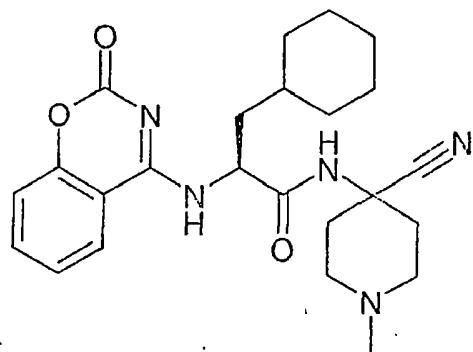
Vyššie uvedený olej (2,06 g, 10 mmol) sa rozpustil v 10 ml *N*-methyl-pyrolidinónu. Pridal sa kyanid meďný (1,79 g, 20 mmol). Táto zmes sa zahrievala na 195 °C pod dusíkom 1 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa tento roztok zriedil 100 ml vody. Výsledná tuhá látka sa zozbierala filtračiou. Táto tuhá látka sa potom suspendovala v rýchlo miešanom roztoku kyanidu draselného (0,5 g) v 30 ml vody 1 h. Pridal sa EtOAc (30 ml). Zmes sa prefiltrovala cez kremelinu. Organická fáza sa oddelila a vodná fáza sa extrahovala EtOAc (20 ml x 2). Spojená organická fáza sa premyla soľankou a sušila nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstránilo *in vacuo*. Zvyšok vykryštalizoval z etyléteru a petrolejového éteru, aby vznikla titulná zlúčenina ako žltá tuhá látka (1,26 g, 64 %).

(c) 5,6-Difluór-2,3-dihydro-3-imino-1*H*-izoindol-1-ón

Vyššie uvedená tuhá látka (0,493 g, 2,5 mmol) sa rozpustila v 20 ml MeOH. Tento roztok sa nasýtil amoniakom pri 0 °C a potom sa miešal v tlakovej nádobe pri teplote miestnosti 3 dni. Tuhá látka sa zozbierala filtračiou a premyla etyléterom, aby vznikla titulná zlúčenina ako žltá tuhá látka (0,363 g, 80 %).

Titulná zlúčenina sa pripravila z 5,6-difluór-2,3-dihydro-3-imino-1*H*-izoindol-1-ónu a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 15. MS, m/z 458,3 = M+1.

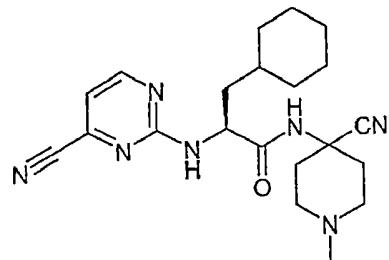
Príklad 18



N-(4-kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc zo 4-chlórbenzo[e][1,3]oxazín-2-ónu (pripraveného z benzo[e][1,3]oxazín-2,4-diónu a PCl₅ v refluxovanom toluéne) a bishydrochloridovej soli 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 10. MS, m/z 438 = M+1.

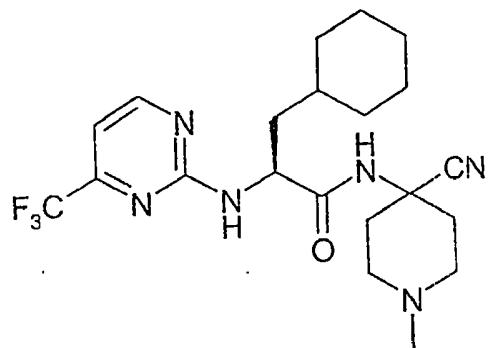
Príklad 19



N-(4-kyano-1-methylpiperidín-4-yl)-2-(4-kyanopyrimidín-2-yl-amino)-3-cyklohexyl-propiónamid (spôsob C)

2-Chlór-4-pyrimidínskarbonitril (0,3 mmol, Daves G. D. Jr., O'Brien D. E., Cheng C. C., J. Het. Chem. 1, 130, 1964) a 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid (0,7 mmol) sa rozpustili v acetonitrile (10 ml), obsahujúcim N,N-diizopropyldietylamin (0,6 mmol). Roztok sa zahrieval k miernemu refluxu 17 h. Prchavé látky sa odparili a zvyšok sa podrobil chromatografii (silikagél, eluent = EtOAc, potom MeOH). Metanolová frakcia sa skoncentrovala na bezfarebnú tuhú látku, ktorá sa opäťovne chromatografovala (10% MeOH/EtOAc), aby vznikla titulná zlúčenina ako bezfarebná tuhá látka (52 %). Materiál sa rekryštalizoval z dichlórmetylu/petrolejového éteru.

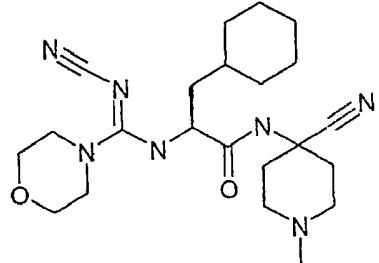
Príklad 20



N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-2-(4-trifluormetylpyrimidín-2-yl-amino)-3-cyklohexyl-propiónamid

Titulná zlúčenina sa pripravila z 2-chlór-4-trifluormetylpyrimidínu a 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu podľa spôsobu z príkladu 19. MS, m/z 439,5 = M+1.

Príklad 21



N-(4-Kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-[N-(4-kyanomorfolín-4-karboximidoyl)-amino]-propiónamid (spôsob D)

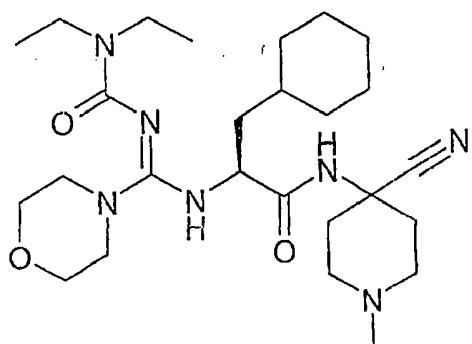
(a) 2-(*N*-kyanoiminometylénamino)-*N*-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid

Roztok difenylkyanokarbonimidátu (455 mg, 1,91 mmol), bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamu (680 mg, 1,86 mmol) a *N,N*-diizopropyldietylamínu (482 mg, 3,73 mmol) v izopropanole (5,0 ml) sa miešal cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom prefiltrovala, aby vznikol požadovaný karbodiimid ako biely prášok (140 mg, 22 %). Tento materiál sa použil bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,80 až 1,00 (m, 2H), 1,05 až 1,20 (m, 1H), 1,20 až 1,40 (2H), 1,50 až 1,85 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,40 až 2,50 (m, 2H), 2,55 až 2,70 (m, 4H), 2,85 až 2,95 (m, 2H), 4,10 až 4,20 (m, 1H), 8,77 (br s, 1H). MS m/z 343 M+1.

(b) 2-(*N*-kyanobenzimidoylamino)-*N*-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid

Na suspenziu 2-(*N*-kyanoiminometylénamino)-*N*-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamu (120 mg, 0,35 mmol) v tetrahydrofurané (1 ml) sa pôsobilo morfolínom (4 ml, 45,9 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 dni, potom sa skoncentrovala dosucha. Zvyšok sa čistil HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy spôsobom s 20% acetonitrilom vo vode až 90% acetonitrilom vo vode. MS, m/z 430 = M+1.

Príklad 22



N-(4-Kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-[(dietylkarbamoylimino)-morfolín-4-yl-metyl]-amino} propiónamid (spôsob D)

(a) *N,N*-dietylkarbamoyltiokyanatan

Do suspenzie tiokyanatanu sodného (3,30 g, 40,7 mmol) v suchom acetonitrile (25 ml) sa pri 80 °C po kvapkách pridával roztok *N,N*-diethylkarbamoylchloridu (5,0 g, 36,9 mmol) v suchom acetonitrile (15 ml). Reakčná zmes sa miešala pri 80 °C 50 minút, ochladila sa na teplotu miestnosti, potom sa prefiltrovala cez jemnú sklenenú fritu. Výsledný filtrát sa použil ako 0,9 M roztok *N,N*-diethylkarbamoyltiokyanatanu v acetonitrile.

(b) *N*-(4-Kyano-1-metyl

Na roztok bishydrochloridovej soli 2-amino-*N*-(4-kyano-1-propylN,N-diethylkarbamoyltiokyanatanu v acetonitrile (3,0 ml, 2,7 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti a skoncentrovala sa na rotačnej odparke. Výsledný zvyšok sa chromatografoval (etylacetát:hexány 1:1, potom etylacetát a nakoniec metanol:metylénchlorid 1:9 ako eluent), aby vznikol požadovaný produkt ako svetložltá tuhá látka (340 mg, 49 %). MS m/z 451,3 = M+1.

Titulná zlúčenina sa pripravila pôsobením na roztok výslednej tiomočoviny (340 mg, 0,75 mmol) a trietylaminu (230 µl, 1,65 mmol) v suchom acetonitrile (4 ml) chloridom ortuťnatým (225 mg, 0,83 mmol) a morfolínom (200 µl, 2,23 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 4 h, potom sa prefiltrovala cez 0,45 µm filtračnú platňu. Výsledný filtrát sa prefiltroval cez stĺpec oxidu kremičitého (5% metanol/metylénchlorid ako eluent) a výsledný surový produkt sa ďalej čistil HPLC s použitím 20 x 250 mm C₁₈ stĺpca reverznej fázy spôsobom s 20% acetonitrilom vo vode po čistý acetonitril. MS, m/z 504,6 = M+1.

Nasledujúce príklady sa pripravili analogicky spôsobu D:

Príklad 23

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl

Príklad 24

Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-ylkarbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-piridín-1-yl-metyl}-karbamovej. MS, m/z 477 = M+1.

Príklad 25

Etyester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-metylén}-karbamovej. MS, m/z 490 = M+1.

Príklad 26

Etyester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-ylkarbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-metylén}-karbamovej. MS, m/z 504 = M+1.

Príklad 27

Etyester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-etoxkarbonyliminometyl}-piridín-4-karboxylovej. MS, m/z 548 = M+1.

Príklad 28

Etyester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-etoxkarbonyliminometyl}-piridín-3-karboxylovej. MS, m/z 548 = M+1.

Príklad 29

Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-ylkarbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-(4-pyrolidín-1-yl-piperidín-1-yl)-metylén]-karbamovej. MS, m/z 545 = M+1.

Príklad 30

Etyester kyseliny {[1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-metylén]-karbamovej. MS, m/z 559 = M+1.

Príklad 31

Etyester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-ylkarbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-(4-fenylpiperazín-1-yl)-metylén]-karbamovej. MS, m/z 553 = M+1.

Príklad 32

Etylester kyseliny [[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-(4-etylpirazín-1-yl)-metylén]-karbamovej. MS, m/z 505 = M+1.

Príklad 33

Etylester kyseliny {(4-acetylpirazín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-metylén}-karbamovej. MS, m/z 519 = M+1.

Príklad 34

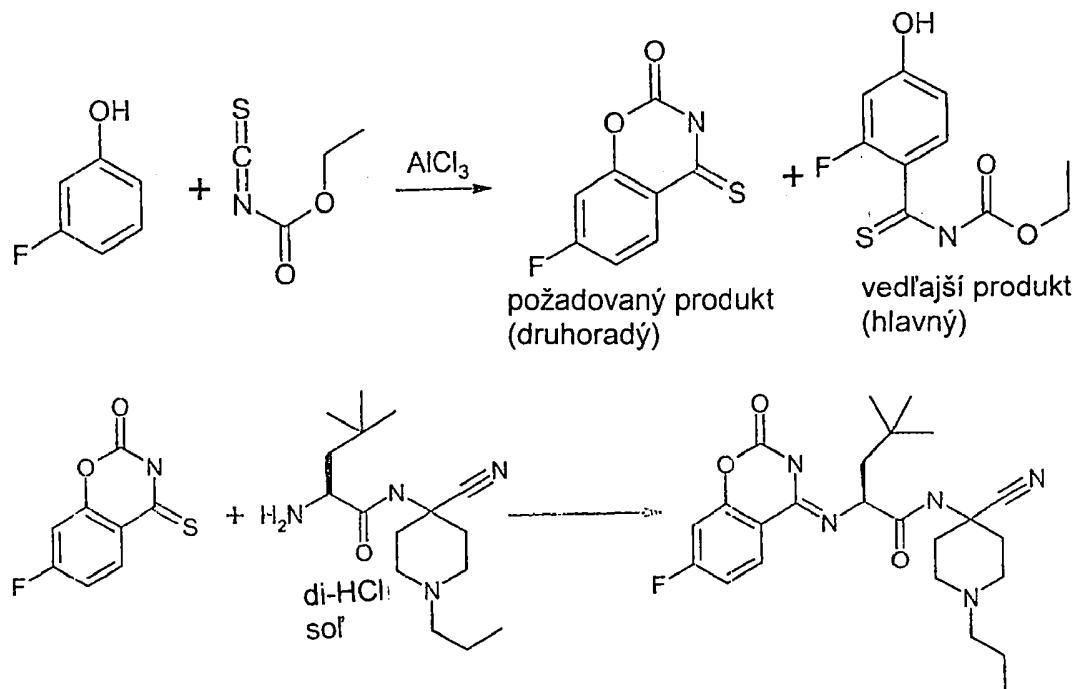
Etylester kyseliny 4-{{[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-etoxykarbonyliminometyl}-pirazín-1-karboxylovej. MS, m/z 549 = M+1.

Príklad 35

Etylester kyseliny [[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-(3,3,5-trimetyl-6-aza-bicyklo[3,2,1]okt-6-yl)-metylén]-karbamovej. MS, m/z 544 = M+1.

Príklad 36

(4-Kyano-1-propylpiridín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimethylhexánovej

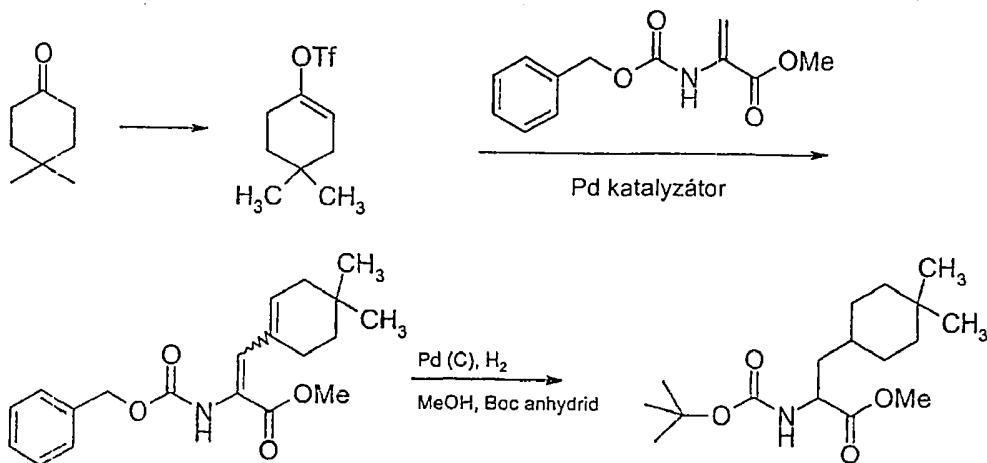


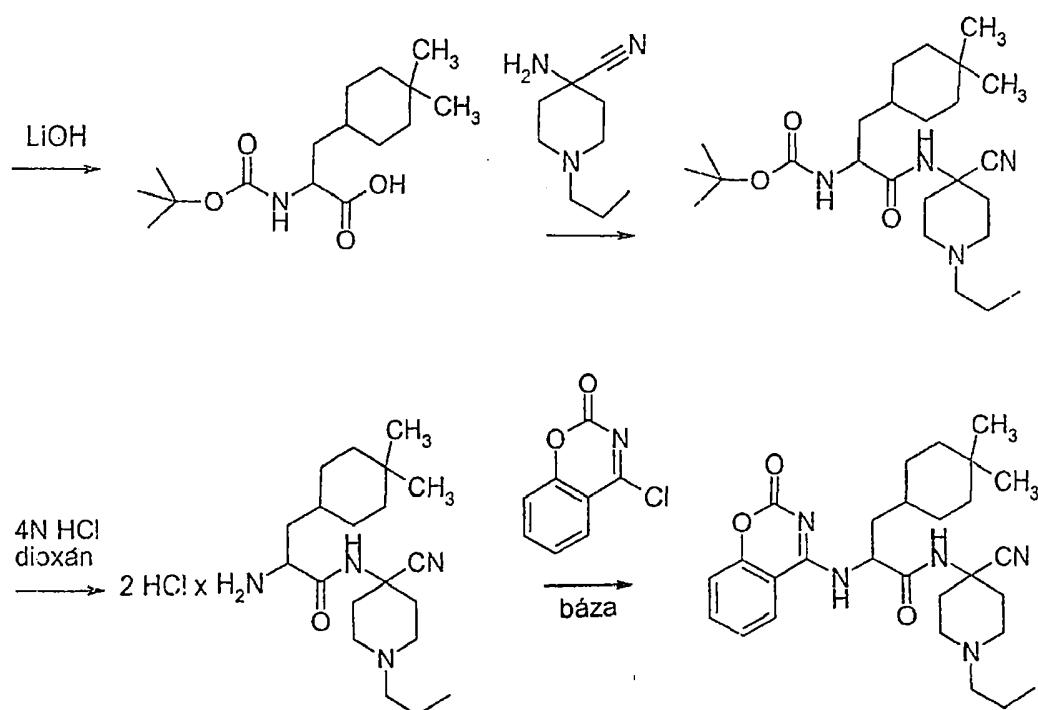
Do miešaného roztoku chloridu hlinitého (7,13 g, 53,5 mmol) v nitrometáne (40 ml) sa pri 0 °C pridal etylizotiocyanatoformiát (3,5 g, 26,8 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 1 h, a potom pri teplote miestnosti 48 h. Reakčná zmes sa potom preliala cez rozdrvený ľad a prefiltrovala sa, aby vzniklo 2,0 g oranžovej tuhej látky. Táto tuhá látka sa rozpustila v pyridíne (20 ml) a zahrievala sa k refluxu 4 h. Reakčná zmes sa zriedila metylénchloridom a premyla sa vodou. Organická frakcia sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila sa na rotačnej odparke. Surový produkt sa čistil rýchlosťou stípcovou chromatografiou cez silikagél s použitím 25% EtOAc a hexánu, aby vzniklo 0,27 g 7-fluór-4-tioxo-3,4-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-2-ónu (5,1 %).

Do vyššie uvedeného medziproduktu (0,135 g, 0,685 mmol) a (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-5,5-dimetylhexánovej (0,251 g, 0,685 mmol) v suchom THF (10 ml) sa pridal diizopropyletylamín (0,36 ml, 2,06 mmol) a 2-chlór-1-metylpyridíniumjodid (0,288 g, 0,89 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 48 h. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa rozpustil v metylénchloride, premyl vodou, sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil sa. Surový produkt sa najprv čistil rýchlosťou stípcovou chromatografiou cez silikagél s použitím 10% MeOH/metylénchloridu (0,25 g, 79,8 %). Konečné čistenie pomocou HPLC poskytlo titulnú zlúčinu, ^1H NMR a MS boli konzistentné s požadovaným produkтом; MS: 458 (M+1).

Príklad 37

N-(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-3-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylamino)-propiónamid





Do roztoku 4,4-dimetylcyklohexanónu (4,60 g, 36,5 mmol) v suchom THF (82 ml), ochladeného v kúpeli zo suchého ľadu/acetónu, sa pridal bis(trimethylsilyl)amid sodný (38 ml 1,0 M roztoku v THF, 38 mmol). Reakčná zmes sa miešala pod argónovou atmosférou pri -78°C 30 minút. Injekčnou striekačkou sa zaviedol roztok 2-(*N,N*-bis-trifluormetánsulfonyl)-amino-5-chlórpyridínu (15 g, 27,7 mmol) v suchom THF (20 ml) a výsledný roztok sa zahrial na teplotu miestnosti a miešal sa cez noc. Reakčná zmes sa premyla polonasýtenou soľankou (60 ml) a vodná fáza sa extrahovala dietyléterom. Spojené organické extrakty sa sušili (MgSO_4) a skoncentrovali, aby vznikol tmavohnedý olej (23 g). Chromatografia cez silikagél s použitím petrolejového éteru ako eluenta poskytla 4,4-dimetylcyklohexyl-1-enylester kyseliny trifluormetánsulfónovej ako bezfarebnú kvapalinu (5,2 g, 56 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 6H), 1,53 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,95 až 1,99 (m, 2H), 2,30 až 2,40 (m, 2H), 5,65 až 5,70 (m, 1H).

Zmes vyššie uvedeného triflátového esteru (2,26 g, 8,75 mmol), metylesteru Cbz dehydroalanínu (2,10 g, 8,93 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (160 mg, 0,71 mmol) a KOAc (3,42 g, 34,8 mmol) v suchom DMF sa miešala pri teplote miestnosti 24 h. Reakčná zmes sa zriedila vodou (400 ml) a extrahovala EtOAc (2 x 150 ml). Spojené

organické extrakty sa sušili ($MgSO_4$) a skoncentrovali. Chromatografia výsledného zvyšku cez silikagél s použitím 1:20 EtOAc/hexánov, potom 3:17 EtOAc/hexánov, poskytla metylester kyseliny 2-benzyloxykarbonylamino-3-(4,4-dimethylcyklohex-1-enyl)akrylovej ako žltý olej (1,38 g, 46 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,95 až 2,00 (m, 2H), 2,23 až 2,30 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 5,90 až 6,10 (m, 1H), 6,10 až 6,15 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,25 až 7,36 (m, 5H). m/z 382,4 (MK $^+$).

Suspenzia vyššie uvedeného esteru kyseliny akrylovej (2,18 g, 6,35 mmol), Boc anhydridu (1,52 g, 6,96 mmol) a 10% Pd/C (300 mg) v MeOH sa pretrepávala na Parrovom prístroji pri 275 kPa (40 psi) vodíkového plynu 17 h. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez vrstvu kremeliny a skoncentrovala sa, aby vznikol metylester kyseliny 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(4,4-dimethylcyklohexyl)-propiónovej ako žltý olej (1,87 g, 94 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,05 až 1,20 (m, 5H), 1,21 až 1,40 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,45 až 1,59 (m, 2H), 1,60 až 1,78 (m, 2H), 3,72 (široké s, 3H), 4,27 až 4,40 (m, 1H), 4,82 až 4,96 (m, 1H).

Suspenzia vyššie uvedeného metylesteru (1,87 g, 5,97 mmol) a monohydrátu hydroxidu lítneho (1,76 g, 41,9 mmol) v THF (18 ml), MeOH (6 ml) a vody (6 ml) sa miešala pri teplote miestnosti 4 h. Reakčná zmes sa okyslila 10% kyselinou citrónovou (vodný roztok) a extrahovala sa dietyléterom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa sušili ($MgSO_4$) a skoncentrovali, aby vznikla príslušná karboxylová kyselina ako biela pena (1,21 g, 68 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO d_6$) δ 0,83 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,87 až 1,10 (m, 4H), 1,10 až 1,46 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,46 až 1,60 (m, 4H), 3,88 až 3,94 (m, 1H), 7,0 (d, 8,2 Hz, 1H), 11,7 až 12,9 (široké s, 1H).

Izobutylchlórformiát (0,55 ml, 4,24 mmol) sa po kvapkách pridal do roztoku vyššie uvedenej karboxylovej kyseliny (1,21 g, 4,04 mmol) a N-metyl morfolínu (0,89 ml, 8,10 mmol) v suchom THF, ochladeného na 0 °C. Reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 1 h. Pridal sa roztok 4-amino-1-propylpiperidín-4-karbonitrilu (780 mg, 4,65 mmol) v suchom THF (5 ml) a reakčná zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a miešala sa cez noc. Prchavé látky sa odparili na rotačnej odparke a výsledný zvyšok sa rozpustil v EtOAc (50 ml) a premýl nasýteným roztokom Na_2CO_3 .

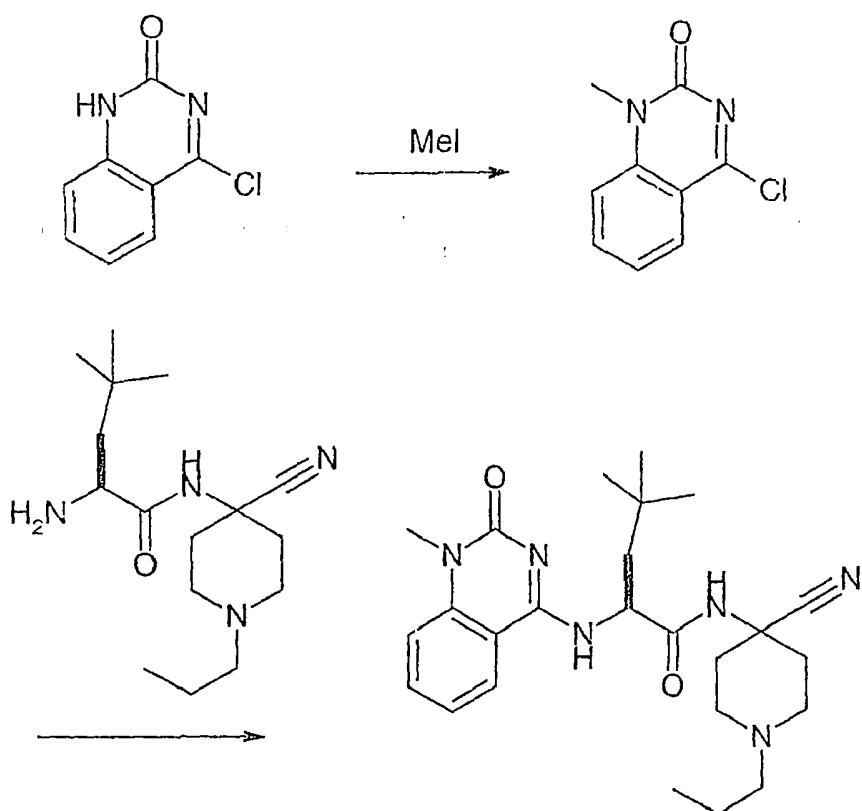
(50 ml). Organická fáza sa sušila (MgSO_4) a skoncentrovala. Chromatografia tohto surového materiálu cez silikagél s použitím gradientu dichlórmetyánu na 5% MeOH v dichlórmetyáne poskytla *terc*-butylester kyseliny [1-(4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl-kabamoyl)-2-(4,4-dimetylcyklohexyl)-etyl]-karbamovej ako bielu penu (1,17 g, 65 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,89 (t, 7,3 Hz, 3H), 1,05 až 1,30 (m, 6H), 1,30 až 1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 až 1,60 (m, 5H), 1,70 až 1,83 (m, 1H), 1,87 až 2,02 (m, 2H), 2,32 až 2,54 (m, 6H), 2,68 až 2,90 (m, 2H), 4,00 až 4,10 (m, 1H), 4,80 až 5,00 (m, 1H), 6,70 až 6,90 (m, 1H); m/z 449,5 ($\text{M}+1$)⁺, 447,4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Vyššie uvedený *terc*-butylester (1,17 g, 2,6 mmol) sa rozpustil v roztoku HCl v 1,4-dioxáne (10,0 ml 4,0 M roztoku, 40 mmol) a miešal sa pod aktívnym prúdom argónového plynu 10 minút. Roztok sa skoncentroval na rotačnej odparke, potom sa vrial do CHCl_3 (50 ml) a znova sa skoncentroval, aby poskytol dihydrochlorid amínu ako biely prášok (1,05 g, 95 %). m/z 349,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Suspenzia 4-chlórbenzoxazín-2-ónu (500 mg, 2,69 mmol), vyššie uvedenej amílovej soli (400 mg, 0,95 mmol) a polystyrénom neseného diizopropylamínu (2,40 g, 8,40 mmol) v suchom acetonitrile sa zahrievala na 50 °C 5h. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez vrstvu kremeliny a filtrát sa skoncentroval. Výsledný zvyšok sa chromatografoval cez silikagél s použitím metylénchloridu, potom 2,5% MeOH v metylénchloride a nakoniec 10% MeOH v metylénchloride ako eluentu, aby vznikla titulná zlúčenina ako biela tuhá látka (45 mg, 10 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 1,00 až 1,20 (m, 5H), 1,25 až 1,42 (m, 5H), 1,48 až 1,58 (m, 2H), 1,60 až 1,70 (m, 1H), 1,80 až 1,92 (m, 2H), 2,10 až 2,30 (m, 6H), 2,55 až 2,68 (m, 2H), 4,83 až 4,92 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,98 až 9,10 (m, 1H); m/z 494,5 ($\text{M}+1$)⁺, 492,4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Príklad 38

(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydrochinazolín-4-yl-amino)-pentánovej

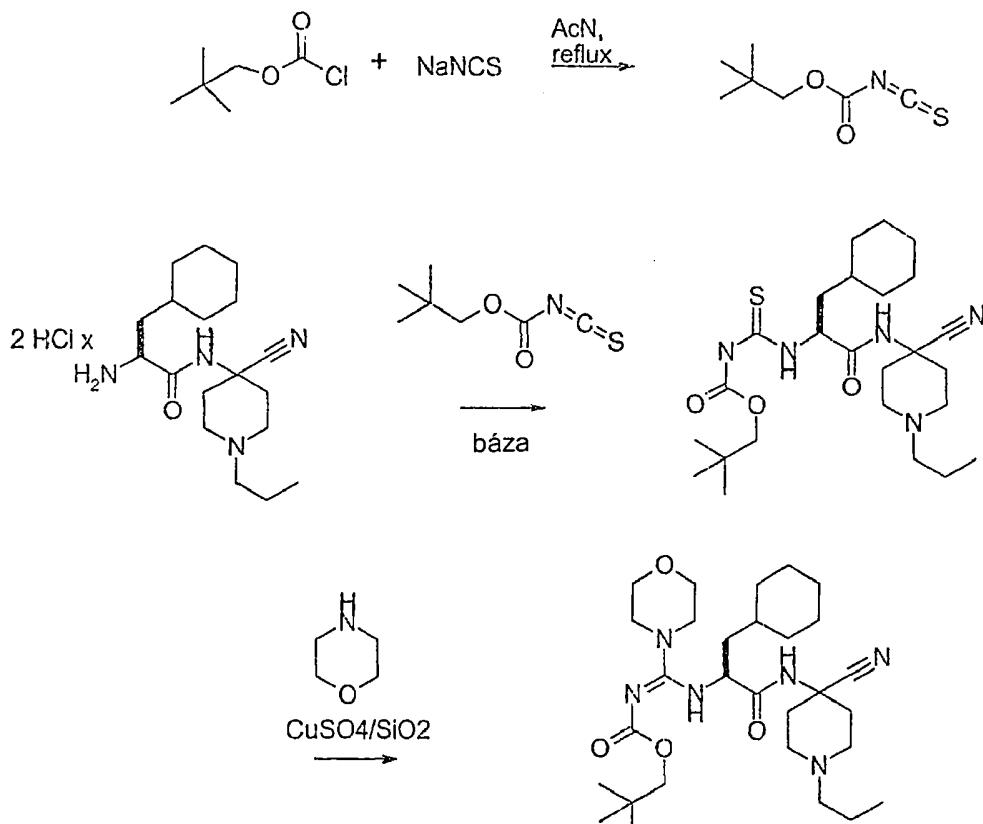


Zmes 4-chlór-1,2-dihydro-2-oxochinazolínu (1,0 g, 5,5 mmol), jódmetánu (0,86 ml, 2,5 ekv.) a uhličitanu draselného (1,91 g, 2,5 ekv.) v DMF (15 ml) sa zahrievala na 80 °C 90 minút predtým, než sa rozpúšťadlo odstránilo pri zníženom tlaku pri 80 °C. Zvyšok sa vložil do dichlórmetyánu a prefiltroval sa. Filtrát sa skoncentroval a stĺpcová chromatografia na silikagéli (eluent: EtOAc) poskytla N-metylový analóg (0,21 g, 19,5 %).

Zmes vyššie uvedeného medziproduktu (100 mg, 0,5 mmol), (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-4,4-dimethylpentánovej (151 mg, 0,5 mmol), Cu (prášok, 66 mg, 1 mmol) a uhličitanu draselného (285 mg, 2 mmol) v NMP (3 ml) sa zahrievala na 150 °C 16 h. Po jej ochladení na teplotu miestnosti sa prefiltrovala. Filtrát sa zriedil vodou a extrahoval dichlórmetyánom. Organická fáza sa premyla soľankou, sušila (síran sodný), skoncentrovala a chromatografovala na silikagéli, poskytnúc titulnú zlúčeninu (101 mg, 44,6 %); MS : 453 (M+1).

Príklad 39

2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej



Do roztoku tiokyanatanu sodného (4,46 g, 55 mmol) v 50 ml acetonitrili sa pridal neopentylchlórformiát (6,15 ml, 50 mmol). Táto zmes sa zahrievala na 80 °C 2 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa tuhá látka odstránila filtráciou a filtrát sa použil ako 1 M zásobný roztok neopentylizotiockyanatanformiátu.

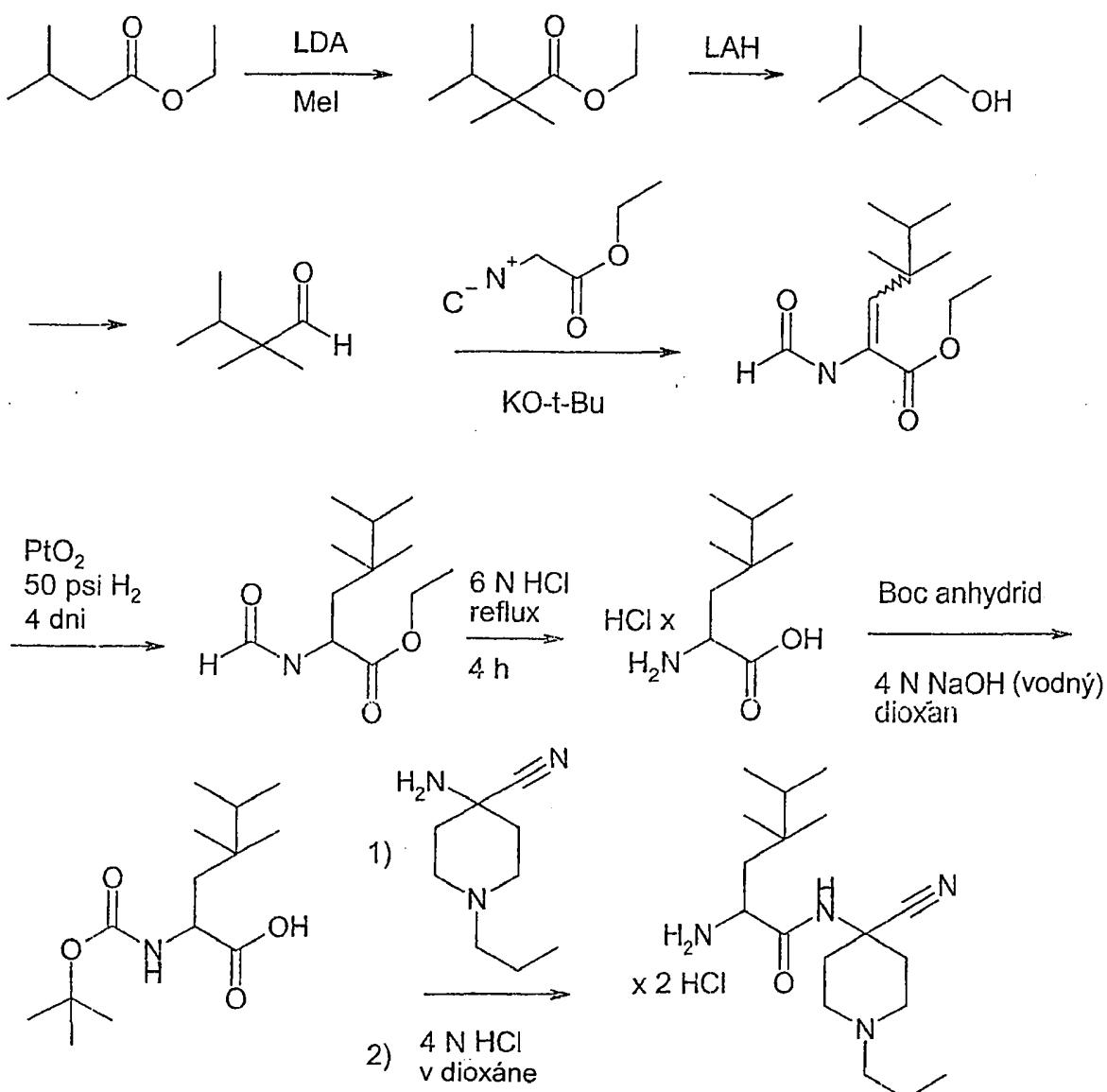
Dihydrochloridová sol' 2-amino-N-(4-kyano-1-metylpiridín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamidu (6,33 g, 17,32 mmol) sa suspendovala v 50 ml metylénchloridu. Pridal sa triethylamín (5,00 ml, 35,9 ml). Do tohto roztoku sa pri 0 °C pridal vyššie uvedený roztok (20 ml, 20 mmol). Táto zmes sa miešala pri 0 °C 1 h. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa čistil rýchlosťou chromatografiou na silikagéli, eluovanom 5% MeOH v etyléteri ($R_f = 0,2$), aby vznikla uvedená tiomočovina (4,7 g, 59 %) ako žltý olej; MS: $M+1 = 466$.

Táto tiomočovina (4,67 g, 10,0 mmol) sa rozpustila v 30 ml THF. Pridal sa síran meďnatý na silikagéli (4,00 g, 10,0 mmol), následne 1 ml triethylamínu. Táto zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 minút. Pridal sa morfolín (1,25 ml, 20 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala k refluxu 2 h. Pridali sa ďalšie 4 g síranu meďnatého na silikagéli a 1,25 ml morfolínu. Reakčná zmes sa zahrievala ďalšie 2 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa tuhé látky odstránila filtráciou a premýli sa acetonitrijom. Filtrát sa skoncentroval pri zníženom tlaku a potom sa čistil rýchlosťou

chromatografiou na silikagéli, eluovanom zmesou etyléteru, metylénchloridu a MeOH (2:1:0,1), aby vznikol žltý olej. Tento olej sa nechal kryštalizovať z etyléteru a hexánu, aby vznikla titulná zlúčenina (1,81 g, 35 %) ako biela tuhá látka; M+1 = 519.

Príklad 40

Bishydrochlorid (4-kyano-1-propylpiperidín-4-yl)-amidu kyseliny 2-amino-4,4,5-trimethylhexánovej



Diizopropylamid lítny (1,5 M roztok v cyklohexáne/THF/etylbenzéne) (113 ml, 169 mmol, 1,1 ekv.) sa injekčnou striekačkou zaviedol do 1000 ml banky s okrúhlym dnom pod atmosférou Ar. Pridal sa suchý THF (150 ml) a zmes sa ochladila na

-78 °C kúpeľom zo suchého ľadu/acetónu. Po kvapkách sa z injekčnej striekačky pridával etylester kyseliny 3-metylbutánovej (20 g, 23 ml, 154 mmol, 1,0 ekv.) v priebehu vyše 10 minútového intervalu, po čom nasledovalo miešanie pri -78 °C 1 h. Po kvapkách sa z injekčnej striekačky pridával metyljodid (10,5 ml, 169 mmol, 1,1 ekv.) v priebehu vyše 10 minútového intervalu a krémová zmes sa miešala pri -78 °C 1 h, čo viedlo k veľmi hustej zmesi. Kúpeľ so suchým ľadom sa odstránil a nahradil ľadovým kúpeľom pri 0 °C. Pridalo sa ďalších 150 ml suchého THF, po čom nasledovalo pridanie LDA (113 ml, 169 mmol, 1,1 ekv.). Výsledná zmes sa miešala 10 minút a potom sa banka znova ponorila do kúpeľa zo suchého ľadu/acetónu. Miešanie pokračovalo ďalších 50 minút a potom sa po kvapkách pridal metyljodid (10,5 ml, 169 mmol, 1,1 ekv.) a uvedený kúpeľ zo suchého ľadu/acetónu sa odstránil a výsledná zmes sa miešala pri teplote okolitého prostredia 14 h. Reakčná zmes sa kvenčovala 3 ml konc. HCl a pridávala sa 2 N HCl, kým sa pH nenastavilo na <1. Zmes sa ďalej zriedila 150 ml vody a 500 ml Et₂O. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla 1 x 100 ml 2 N HCl, 1 x 100 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a 1 x 200 ml soľanky. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a potom skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla etylester kyseliny 2,2,3-trimetylbutánovej ako oranžový olej, zmiešaný s etylbenzénom (36,4 g, z čoho 22,1 g bolo produkтом NMR). Táto zmes sa použila bez ďalšieho čistenia.

500 ml banka s okrúhlym dnom, vybavená miešacou tyčinkou, sa prepláchla Ar a naplnila 50 ml suchého THF a 1 M roztokom LAH v Et₂O (87,5 ml, 87,5 mmol, 0,625 ekv.). Roztok sa ochladil na 0 °C ľadovým kúpeľom a po kvapkách sa pridával vyššie uvedený etylester (22,1 g, 140 mmol, 1,0 ekv.) (pričíne 50% roztok v etylbenzéne) takou rýchlosťou, aby sa roztok nerefluxoval (bolo potrebných 50 minút). Po pridaní esteru sa reakčná zmes miešala pri 0 °C 2 h a potom pri teplote okolia 14 h. Reakčný roztok sa znova ochladil na 0 °C a opatrne sa kvenčoval pridaním EtOAc. 1 N NaOH sa pridával, kým sa nevytvoril hrudkovitý precipitát (7,5 ml). Zmes sa prefiltrovala cez kremelinu, ktorá sa potom premyla 3 x 100 ml Et₂O. Organické fázy sa spojili a sušili nad Na₂SO₄. Roztok sa dekantoval a skoncentroval vo vákuu, aby sa získal 2,2,3-trimetylbutanol ako takmer bezfarebný olej (11,7 g).

alkoholu v 15,4 g zmesi s etylbenzénom). Surový produkt sa použil bez ďalšieho čistenia.

1000 ml banka s okrúhlym dnom, vybavená miešacou tyčinkou, sa prepláchla Ar a naplnila 300 ml suchého CH_2Cl_2 a oxalylchloridom (13,2 ml, 151 mmol, 1,5 ekv.). Roztok sa ochladil na -78 °C kúpeľom zo suchého ľadu/acetónu. Po kvapkách sa pridal suchý DMSO (21,5 ml, 302 mmol, 3,0 ekv.) v priebehu 30 minútového intervalu (prudký vývoj plynu). V priebehu 10 minútového intervalu sa pridal vyššie uvedený alkohol (11,7 g, 100 mmol, 1,0 ekv.) (so zvyškovým etylbenzénom). Výsledný roztok sa miešal 90 minút. V priebehu 5 minút sa pridal trietylamin (56 ml, 403 mmol, 4,0 ekv.) a studený kúpeľ sa odstránil. Výsledná krémovitá biela zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1,5 h. Reakčná zmes sa opatrne zriedila 200 ml vody (ďalší vývoj plynu). Vrstvy sa oddelili a organická fáza sa premyla 1 x 100 ml 2N HCl a 1 x 100 ml soľanky. Organická vrstva sa sušila nad Na_2SO_4 , dekantovala sa a skoncentrovala *in vacuo*. Surový aldehyd sa frakčne destiloval cez 4-palcový Vigoreux stípec pri 57 až 67 °C pri 15 mm Hg, aby sa získal 2,2,3-trimetylbutanal (9,1 g) ako bezfarebný olej.

Čistá a suchá 250 ml banka s okrúhlym dnom sa vybavila miešacou tyčinkou a prepláchla Ar. Pridal sa suchý THF (40 ml), po čom nasledovalo pridanie 1,0 M roztoku KO-*t*-Bu (32,2 ml, 32,2 mmol, 1,05 ekv.). Roztok sa ochladil na -78 °C v kúpeľi zo suchého ľadu/acetónu. V priebehu 10 minútového intervalu sa po kvapkách pridal etylizokyanoacetát (3,35 ml, 30,7 mmol, 1,0 ekv.). Výsledná zmes sa miešala ďalších 5 minút, po čom nasledovalo pridanie 2,2,3-trimetylbutanalu (3,5 g, 30,7 mmol, 1,0 ekv.) injekčnou striekačkou. Studený kúpeľ sa odstránil a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Reakčná zmes sa zriedila pridaním zmesi 125 ml Et_2O , 20 g ľadu, 2 ml AcOH. Po rozpustení ľadu sa pridalo 50 ml vody a vrstvy sa zmiešali a oddelili. Organická vrstva sa premyla 1 x 50 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a sušila nad Na_2SO_4 . Organická vrstva sa dekantovala a skoncentrovala. Surový enamid sa čistil rýchlochromatografiou na silikagéli s použitím CH_2Cl_2 na 4% MeOH v CH_2Cl_2 , aby sa získal etylester kyseliny 2-formylamino-4,4,5-trimetylhex-2-énovej ako hustý olej (4,54 g); MS: 228 (M+1).

Vyššie uvedený etylester (4,54 g, 20 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustil v 35 ml MeOH v Parrovej banke, po čom nasledovalo pridanie PtO_2 (1 g, 4,4 mmol, 0,22

ekv.). Zmes sa pretrepávala na Parrovom hydrogenizačnom prístroji 4 dni, kedy MS ukázalo spotrebovanie východiskového materiálu; MS: 230 (M+1), 216 (M+1 metylesteru). Kvapalina sa opatrne dekantovala a Pt sa premyla 3 x 20 ml MeOH, pričom každý raz nasledovala dekantácia, urobená tak opatrne, aby sa nepripustilo vysušenie Pt (ak sa vysušenie pripustí, Pt sa môže vznietiť). MeOH roztoky sa spojili a skoncentrovali na hustý olej, ktorý sa suspendoval v 25 ml 6 N HCl, a zmes sa refluxovala 4 h, počas ktorých sa pridalo 5 ml konc. HCl na konci každej z prvých 3 h. Zmes sa ochladila a voda a nadbytočná HCl sa odstránila na rotačnej odparke pri teplote kúpeľa 70 °C. Po asi 50% koncentrácií sa vytvorila vločkovitá kryštalická tuhá látka. Zmes sa ochladila na 0 °C a precipitát sa zozbieral filtráciou. Filtrát sa znova skoncentroval na asi 50 % a ochladil znova na 0 °C, aby vznikol druhý výťažok kryštálov. Kryštály sa spojili a sušili pod silným vákuom, aby vznikol hydrochlorid kyseliny 2-amino-4,4,5-trimethylhexánovej ako sivobiela kryštalická tuhá látka (2,32 g); MS: 174 (M-Cl + 1).

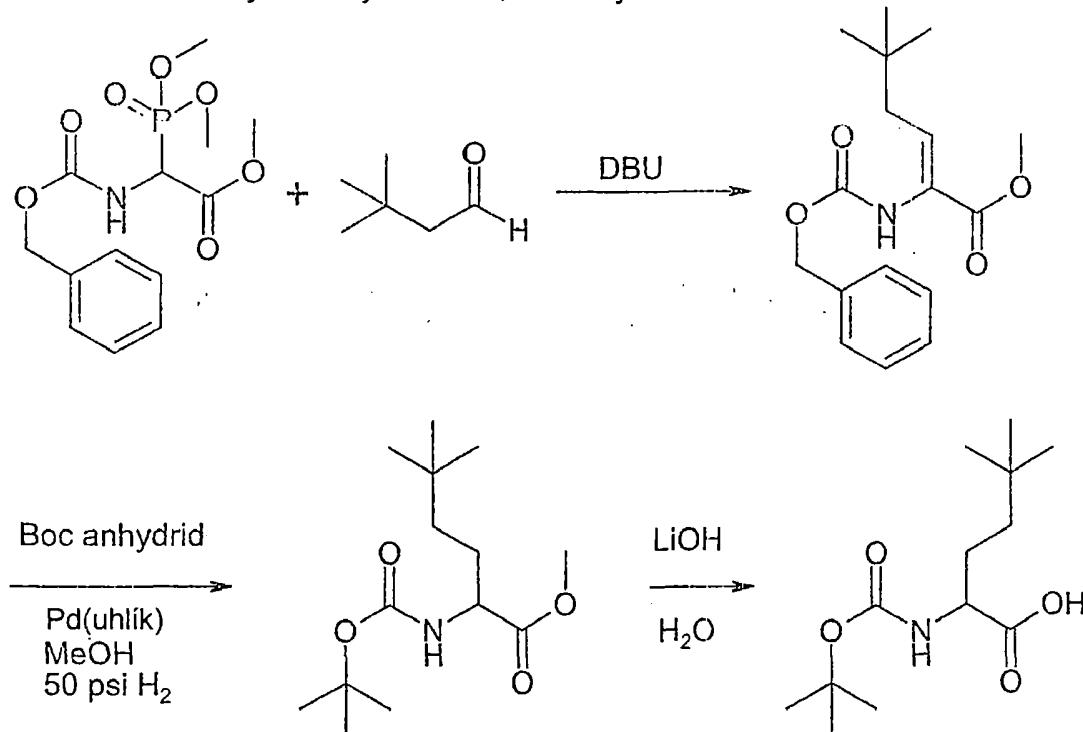
Vyššie uvedená soľ aminokyseliny (2,32 g, 11,1 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustila v 100 ml 50/50 dioxánu/4N NaOH. Roztok sa ochladil na 0 °C a pridal sa Boc anhydrid (3,6 g, 16,6 mmol, 1,5 ekv.). Studený kúpel' sa odstránil a reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia 16 h. pH sa opatrne nastavilo na 2 pomocou konc. HCl a produkt sa extrahoval 3 x 100 ml CH₂Cl₂. Organické vrstvy sa spojili a sušili nad Na₂SO₄. Roztok sa dekantoval a skoncentroval s použitím 100 ml hexánu ako lapača, aby vznikla hustá sklovitá látka, ktorá sa triturovala 100 ml hexánu. Po prudkom miešaní po dobu 4 h sa získala voskovitá tuhá látka, ktorá sa prefiltrovala a sušila na vzduchu, aby vznikla kyselina 2-terc-butoxykarbonylamino-4,4,5-trimethylhexánová (1,42 g).

Vyššie uvedená karboxylová kyselina (0,400 g, 1,46 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustila v 15 ml THF a ochladila na 0 °C. Pridal sa N-metyl morfolín (0,338 ml, 3,07 mmol, 2,1 ekv.), po čom nasledovalo pridanie izobutylchlórformiátu (0,19 ml, 1,0 ekv.) po kvapkách v priebehu 1 minúty. Ihneď sa vytvoril biely precipitát. Zmes sa miešala 30 minút, kedy sa pridal roztok 4-amino-4-kyano-1-propylpiperidínu (0,257 g, 1,54 mmol, 1,05 ekv.) v 5 ml THF. Výsledná zmes sa miešala 16 h pri teplote miestnosti. Prchavé látky sa odstránila na rotovape a výsledná pasta sa

triturovala so 100 ml vody za prudkého miešania, aby vznikla páperovitá biela tuhá látka, ktorá sa zozbierala filtriáciou. Tuhá látka sa premyla 100 ml vody a sušila vo vákuu, aby vznikol požadovaný produkt ako sivobiely prášok (0,521 g). MS: 423 (M+1). Boc chrániaca skupina sa odstránila pôsobením na tuhú látku pod Ar 20 ml 4N HCl v dioxáne 1 h. Výsledná pasta sa zriedila 40 ml Et₂O a tuhá látka sa prefiltrovala pod Ar. Výsledná pasta sa premyla 1 x 25 ml Et₂O a sušila *in vacuo*, aby vznikla titulná zlúčenina ako dihydrochloridová sol' MS: 323 (M+1).

Príklad 41

Kyselina 2-terc-butoxykarbonylamino-5,5-dimethylhexánová



N-(benzyloxykarbonyl)- α -fosfonoglycíntrimylester (2 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustil v suchom THF (20 ml). Pridali sa *terc*-butylacetaldehyd (0,758 ml, 6,0 mmol, 1,0 ekv.) a DBU (0,903 ml, 6,0 mmol, 1,0 ekv.) a reakčná zmes sa miešala 16 h. Roztok sa zriedil 100 ml CH₂Cl₂ a premyl 1 x 50 ml vody a 1 x 50 ml soľanky. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄, dekantovala sa a skoncentrovala *in vacuo*, aby vznikol metylester kyseliny 2-benzyloxykarbonylamino-5,5-dimethylhex-2-énovej ako hustý olej (1,73 g, 94 %), ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia; MS: 306 (M+1).

Vyššie uvedený ester (1,73 g, 5,67 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustil v Parrovej banke s Boc anhydridom (1,36 g, 6,23 mmol, 1,0 ekv.) a MeOH (35 ml). Pridalo sa

Pd na uhlíku (typ Degussa) (0,5 g). Zmes sa pretrepávala pod 344 kPa (50 psi) H₂ 16 h. Zmes sa prefiltrovala cez kremelinu, po čom sa kremelina premyla 3 x 50 ml MeOH. Organické fázy sa spojili a skoncentrovali, aby vznikol metylester kyseliny 2-terc-butoxykarbonylamino-5,5-dimethylhexánovej ako veľmi hustý olej, ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

Vyššie uvedený ester (1,31 g, 4,79 mmol, 1,0 ekv.) sa rozpustil v 50 ml MeOH. Pridal sa 1 N LiOH (50 ml) a zmes sa miešala 16 h. Opatrne sa pridávala koncentrovaná HCl, kým pH nedosiahlo 2, kedy sa vyzrážala svetlobiela tuhá látka. Táto tuhá látka sa zozbierala filtračiou a premyla 2 x 20 ml vody a sušila pod vákuom, aby vznikla titulná zlúčenina (1,05 g, 85 %); MS: 258 (M-1).

Spôsoby terapeutického využitia

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné pri inhibovaní aktivity katepsínu S, K, F, L a B. Pritom sú tieto zlúčeniny výhodné pri blokovaní chorobných procesov, sprostredkovanými týmito cysteínovými proteázami.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu účinne blokujú degradáciu invariantného reťazca na CLIP katepsínom S a tak inhibujú prezentáciu antigénu a antigén-specifické imunitné odpovede. Kontrola antigén-špecifických imunitných odpovedí je lákavým prostriedkom na liečbu autoimunitných ochorení a ďalších nežiaducích, T-bunkami sprostredkovaných imunitných odpovedí. Poskytujú sa teda spôsoby liečby takýchto stavov s použitím zlúčení podľa tohto vynálezu. Tieto zahrnujú autoimunitné ochorenia a ďalšie ochorenia, zahrnujúce neprimerané antigén-špecifické imunitné odpovede, vrátane, ale neobmedzujúc sa na reumatoидnú artrítidu, systémový lupus erythematosus, Crohnovu chorobu, ulceróznu kolitídu, sklerózu multiplex, Guillaín-Barrov syndróm, psoriázu, Graveovu chorobu, ľažkú myasténiu, sklerodermiu, glomerulonefritídu, dermatitídu, vrátane kontaktnej a atopickej dermatitídy, inzulín-dependentný diabetes mellitus a astmu, vrátane alergickej astmy. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa tiež môžu použiť na liečenie ďalších ochorení spojených s mimobunkovou proteolýzou, ako je Alzheimerova choroba a ateroskleróza. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa tiež môžu použiť na liečbu ďalších ochorení, spojených s neprimeranými autoimunitnými odpovedami, T-bunkami sprostredkovanými imunitnými odpoveďami, alebo s mimobunkovou

proteolýzou, sprostredkovanou katepsínom S, ktoré nesúvisia s tými, ktoré sme uviedli vyššie, alebo sme sa nimi zaoberali v doterajšom stave techniky. Teda tento vynález tiež poskytuje spôsoby ovplyvňovania autoimunitných ochorení, ktoré zahrnujú podávanie pacientovi, ktorý potrebuje takúto liečbu, farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu tiež inhibujú katepsín K. Pritom môžu blokovať nevhodnú degradáciu kostného kolagénu a ďalšie proteázy kostnej hmoty. Teda, poskytuje sa spôsob liečby ochorení, kde tieto procesy hrajú úlohu, ako je osteoporóza. Inhibícia katepsínov F, L a B patrí tiež do rámca tohto vynálezu v dôsledku podobnosti aktívnych miest v cysteínových proteázach, ako sa opisuje vyššie.

Na terapeutické využitie sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu podávať v akejkoľvek bežnej dávkovej forme akýmkoľvek bežným spôsobom. Cesty podania zahrnujú, ale neobmedzujú sa na podanie vnútrožilové, vnútrosvalové, podkožné, intrasynoviálne, infúziou, pod jazyk, cez kožu, orálne, lokálne alebo inhaláciou. Výhodnými spôsobmi podania sú orálne a vnútrožilové podanie.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu podať samotné alebo v kombinácii s pomocnými látkami, ktoré zvyšujú stabilitu inhibítorm, uľahčujú podanie farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú v určitých uskutočneniach, poskytujú zvýšené rozpúšťanie alebo disperziu, zvyšujú inhibičnú aktivitu, poskytujú prídavnú liečbu a podobne, vrátane ďalších aktívnych prísad. Výhodne takéto kombinované liečby využívajú nižšie dávky bežných liekov, čím sa vyhýbajú možnej toxicite a škodlivým vedľajším účinkom, ktoré sa vyskytujú, keď sa tieto látky používajú ako monoterapeutiká. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu fyzicky kombinovať s bežnými liekmi alebo ďalšími pomocnými látkami do jediného farmaceutického prostriedku. Výhodne sa potom môžu tieto zlúčeniny podávať spolu v jedinej dávkovej forme. V niektorých uskutočneniach farmaceutické prostriedky, ktoré zahrnujú takéto kombinácie zlúčenín, obsahujú najmenej asi 15 % hmotn., ale výhodnejšie najmenej asi 20 % hmotn. zlúčeniny podľa tohto vynálezu alebo ich kombinácie. Alternatívne sa tieto zlúčeniny môžu podávať oddeleno (buď postupne alebo súbežne). Oddelené dávkovanie umožňuje väčšiu pružnosť v dávkovom režime.

Ako sme uviedli vyššie, dávkové formy zlúčenín podľa tohto vynálezu zahrnujú farmaceuticky priateľné nosiče a pomocné látky, známe odborníkom v tejto oblasti. Tieto nosiče a pomocné látky zahrnujú napríklad iónové meniče, oxid hlinitý, stearan hlinitý, lecitín, sérové bielkoviny, pufrovacie látky, vodu, soli alebo elektrolyty a látky na báze celulózy. Výhodné dávkové formy zahrnujú tabletku, kapsulu, kapletu, kvapalinu, roztok, suspenziu, emulziu, pastílku, sirup, rekonštituovateľný prášok, granuly, čapík a kožnú náplast. Spôsoby prípravy takýchto dávkových form sú známe (pozri napríklad H. C. Ansel a N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Delivery Systems, 5. vyd., Lea and Febiger 1990). Veľkosti dávky a požiadavky sú v doterajšom stave techniky dobre známe a môžu ich zvoliť odborníci v tejto oblasti z dostupných spôsobov a techník, vhodných pre konkrétnego pacienta. V niektorých uskutočneniach sa veľkosť dávky pohybuje od asi 10 po 1000 mg/dávku pre 70 kg pacienta. Hoci môže byť jedna dávka denne dosťatočná, môže sa podať do 5 dávok denne. Pre orálne dávkovanie môže byť potrebných do 2000 mg/deň. Ako bude skúseným odborníkom zrejmé, v závislosti od konkrétnych faktorov môžu byť potrebné nižšie alebo vyššie dávky. Napríklad špecifické dávkové a liečebné režimy budú závisieť od faktorov, ako je všeobecný zdravotný stav pacienta, závažnosť a priebeh pacientovej choroby alebo jeho náchylnosť k nej, a úsudok liečiaceho lekára.

Stanovenie biologických vlastností

Expresia a čistenie rekombinantného ľudského katepsínu S

Klonovanie ľudského katepsínu S

U937 RNA sa vystavila reverznej transkriptázovej/polymerázovej retiazovej reakcii s primérom A (5' cacaatgaaacggctggttg 3') a primérom B (5' ctagatttctggtaagaggg 3'), určenej na špecifické zosilnenie cDNA katepsínu S. Výsledný 900 bp DNA fragment sa subklonoval do pGEM-T (Promega) a sekvenoval, aby sa potvrdila jeho identita. Tento konštrukt sa použil pre všetky následné spracovania. Tento postup je typický pre klonovanie známych génov a je v tejto oblasti zaužívaný.

Ludský Pre-Pro-Cat S sa odstránil z pGem-T vektora (Promega, 2800 Woods Hollow Rd, Madison, WI 53711) natrávením reštrikčným enzymom SacII, po ktorom nasledovalo spracovanie T4 DNA polymerázou, aby sa vytvoril tupý koniec, a natravanie druhým reštrikčným enzymom s Sa1I. Tento sa subklonoval do pFastBac 1 donorového plazmidu (GibcoBRL, 8717 Grovemont Cr., Gaithesburg, MD 20884), ktorý sa zostrihol reštrikčným enzymom BamH1 a tupo zakončil, a potom sa vystrihol reštrikčným enzymom Sa1I. Ligačná zmes sa použila na transformovanie DH5a kompetentných buniek (Gibco BRL) a umiestnila sa na LB platne, obsahujúce 100 µg/ml ampicilínu. Kolónie rástli cez noc v kultúrach LB média, obsahujúceho 50 µg/ml ampicilínu, izoloval sa DNA plazmid a správny inzert sa potvrdil natrávením restrikčným enzymom. Rekombinantný pFastBac donorový plazmid sa transformoval do DH10Bac kompetentných buniek (GibcoBRL). Veľké biele kolónie sa zozbierali z LB platní, obsahujúcich 50 µg/ml kanamycínu, 7 µg/ml gentamycínu, 10 µg/ml tetracyklínu, 100 µg/ml Bluo-Gal a 40 µg/ml IPTG. DNA sa izolovala a použila na transfekciu Sf9 hmyzích buniek s použitím CellFECTIN činidla (GibcoBRL). Bunky a supernatant sa odobrali po 72 hodinách. Vírusový supernatant sa dvakrát pasážoval a prítomnosť Cat S sa potvrdila PCR (= polymerázová reťazová reakcia) supernatantu.

SF9 bunky sa infikovali rekombinantným bakulovírusom pri MOI 5 48 až 72 hodín. Bunková peleta sa lýzovala a inkubovala v pufri pri pH 4,5 pri 37 °C 2 hodiny, aby sa aktivoval Cat S z pre-formy na aktívnu zrelú formu (Bromme, D a McGrath, M., Protein Science 5, 789-791, 1996). Prítomnosť Cat S sa potvrdila metódami SDS-PAGE a Western blot s použitím králičieho antihumánneho proCat S.

Inhibícia katepsínu S

Ludský rekombinantný katepsín S, exprimovaný v bakulovírusu sa použil s konečnou koncentráciou 10 nM v pufri. Pufer je 50 mM Na acetátu, pH 6,5, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM TCEP. Enzým sa inkubuje buď zlúčeninou alebo DMSO 10 minút pri 37 °C. Substrát, 7-amino-4-metylumarín, CBZ-L-valyl-L-valyl-L-arginínamid (bežná syntéza firmou Molecular Probes) sa zriedil na 20 µM vo vode (konečná koncentrácia 5 M), pridal sa do testovanej vzorky a inkuboval sa ďalších 10 minút

pri 37 °C. Aktivita zlúčeniny sa meria zníženou fluorescenciou v porovnaní s DMSO kontrolou, keď sa odčíta pri 360 nm excitácií a 460 nm emisii.

Vyššie uvedené príklady sa vyhodnotili na inhibíciu katepsínu S vo vyššie uvedenom teste. Všetky mali IC₅₀ hodnoty 100 mikromólov alebo nižšie.

Inhibícia katepsínu K, F, L a B

Inhibícia týchto enzýmov konkrétnymi zlúčeninami podľa tohto vynálezu sa môže určiť bez zbytočného experimentovania použitím metód, uznaným v doterajšom stave techniky, ako sú tu uvedené ďalej, pričom každá z nich je sem zahrnutá odkazom:

Testy katepsínu B a L sa nájdú v nasledujúcich odkazoch:

1. Methods in Enzymology, Vol. 244, Proteolytic Enzymes: Serine and Cysteine Peptidases, Alan J. Barrett, ed.

Test katepsínu K sa nájde v nasledujúcom odkaze:

2. Bromme, D., Okamoto, K., Wang, B. B. a Biroc, S., J. Biol. Chem. 271, 2126-2132, 1996.

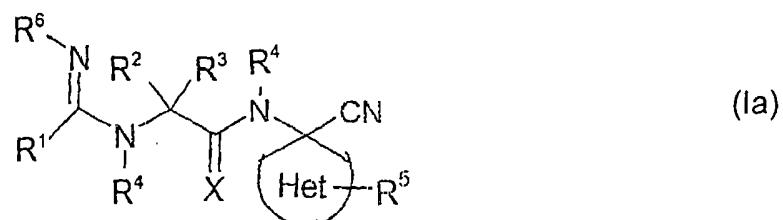
Testy katepsínu F sa nájdú v nasledujúcich odkazoch:

3. Wang, B., Shi, G. P., Yao, P. M., Li, Z., Chapman, H. A. a Bromme, D., J. Biol. Chem. 273, 32000-32008, 1998.
4. Santamaria, I., Velasco, G., Pendas, A. M., Paz, A. a Lopez-Otin, C., J. Biol. Chem. 274, 13800-13809, 1999.

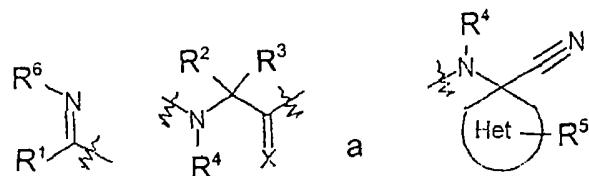
Je žiaduce, aby výhodné zlúčeniny na vyhodnotenie inhibície katepsínu K, F, L a B vo vyššie uvedených testoch mali IC₅₀ hodnoty 100 mikromólov alebo nižšie.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spiroheterocyklické nitrily všeobecného vzorca Ia

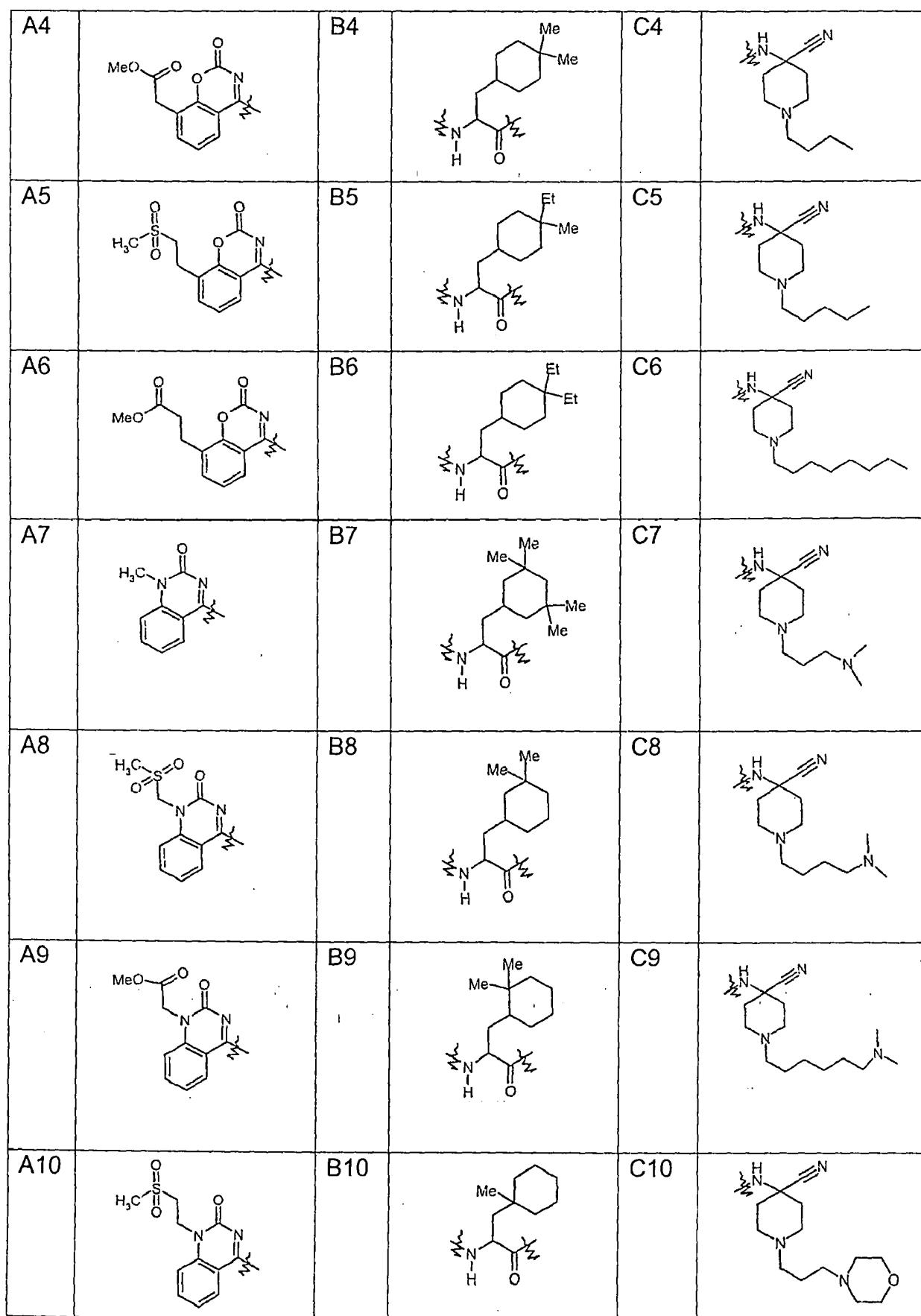


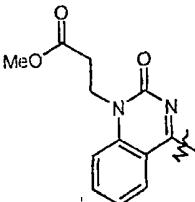
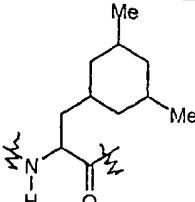
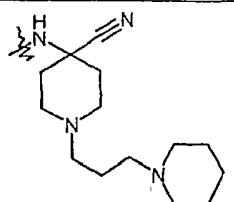
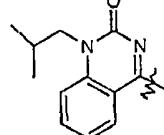
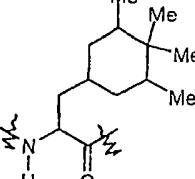
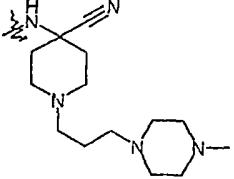
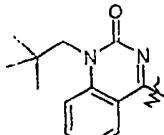
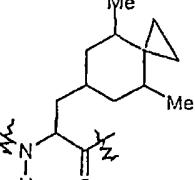
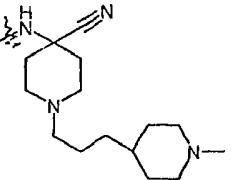
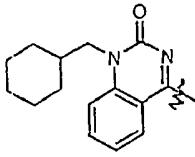
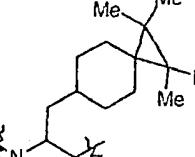
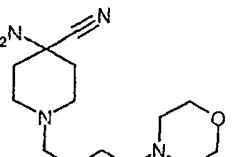
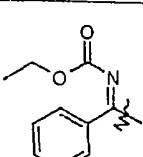
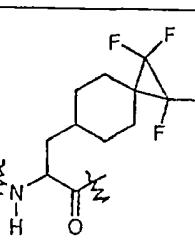
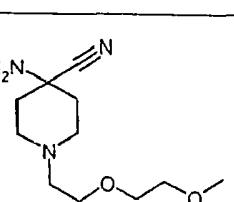
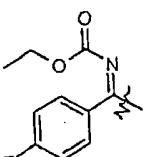
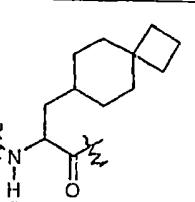
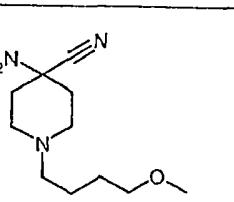
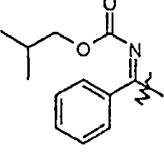
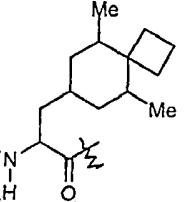
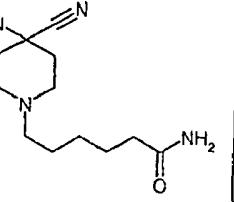
kde pre všeobecný vzorec Ia sú komponenty

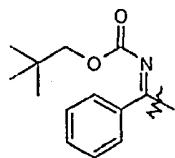
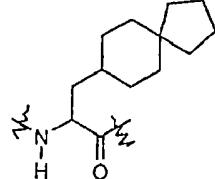
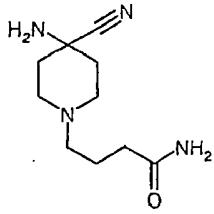
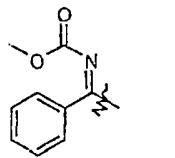
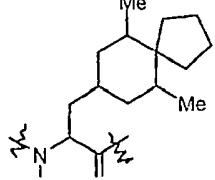
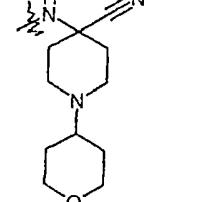
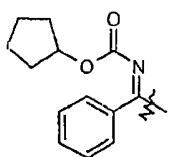
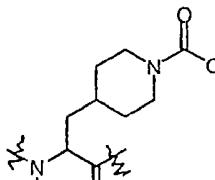
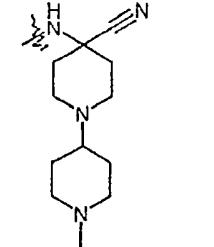
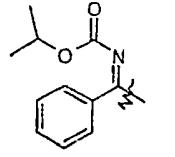
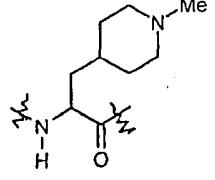
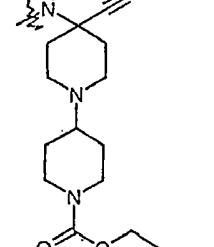
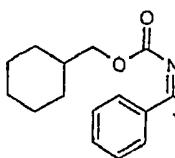
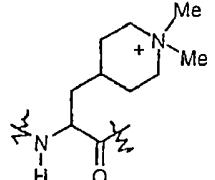
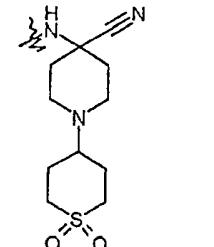
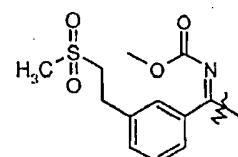
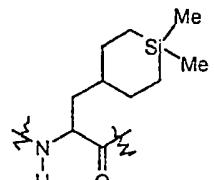
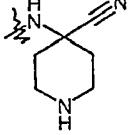
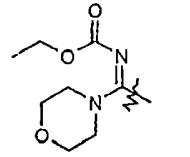
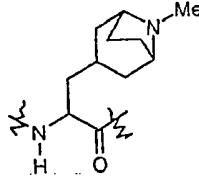
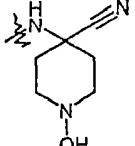


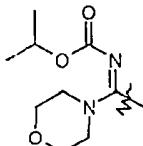
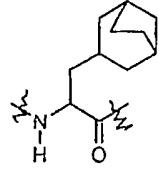
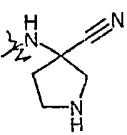
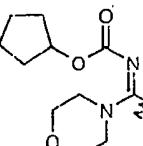
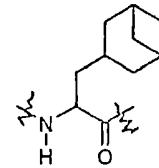
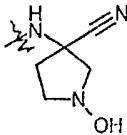
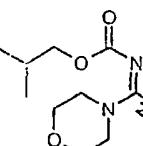
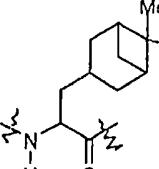
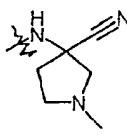
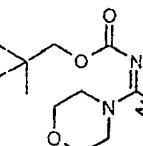
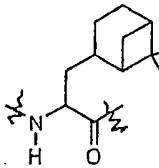
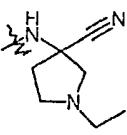
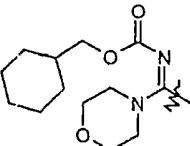
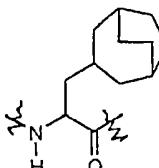
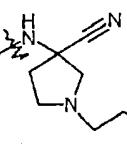
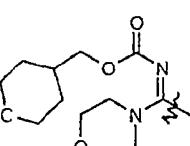
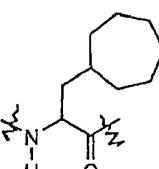
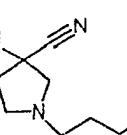
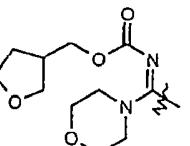
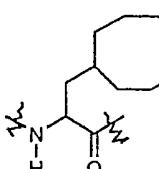
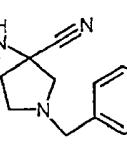
vybrané z ľubovoľnej kombinácie A, B a C nasledovne:

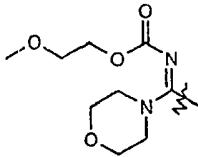
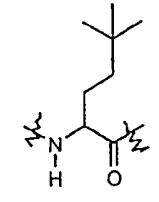
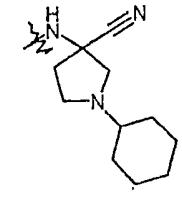
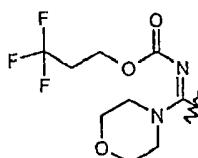
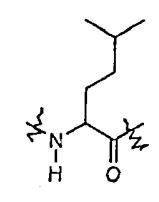
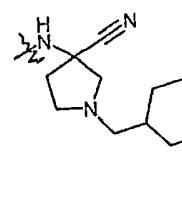
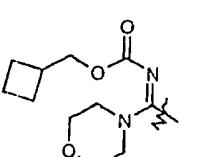
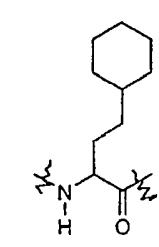
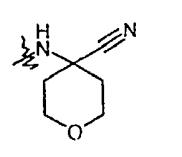
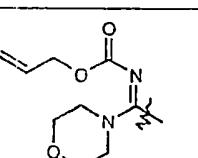
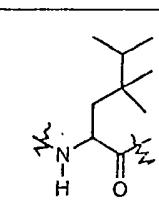
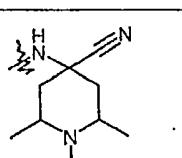
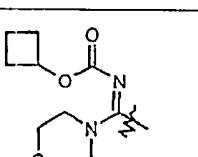
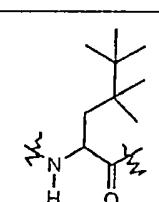
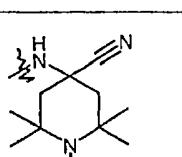
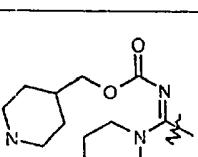
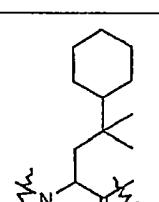
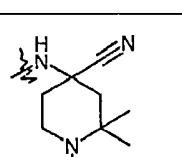
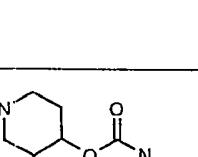
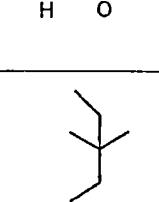
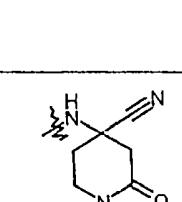
| A | B | C | |
|---|---|---|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

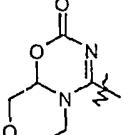
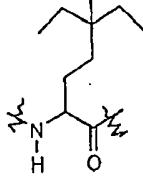
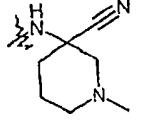
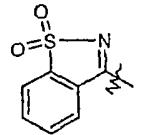
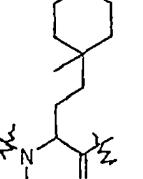
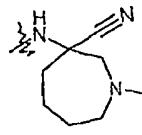
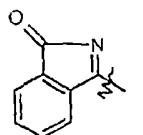
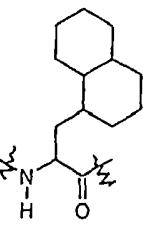
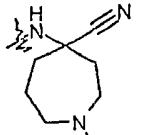
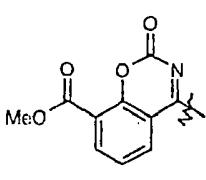
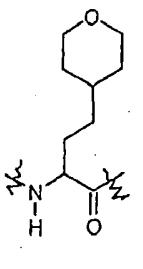
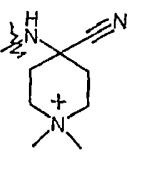
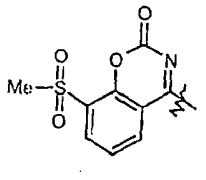
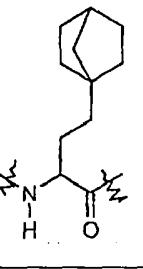
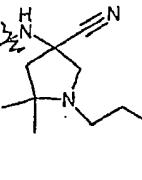
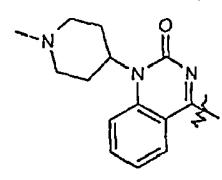
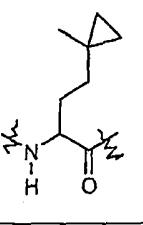
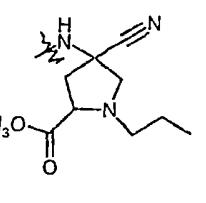
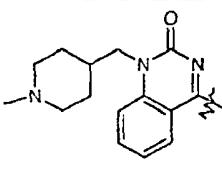
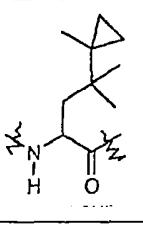
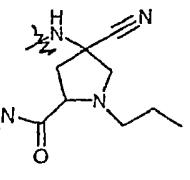


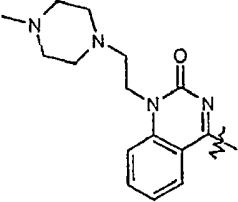
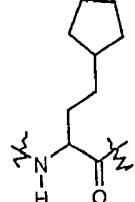
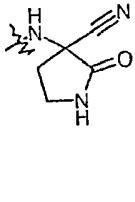
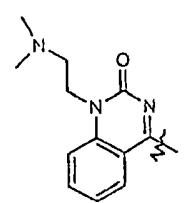
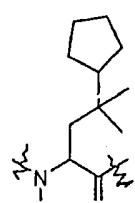
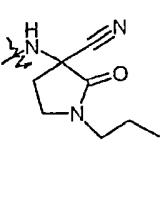
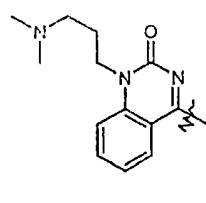
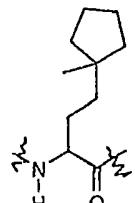
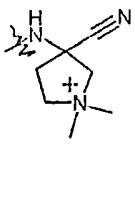
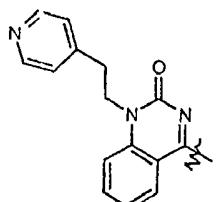
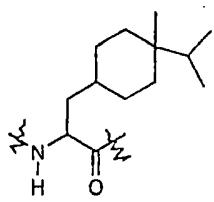
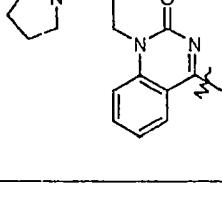
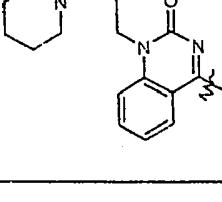
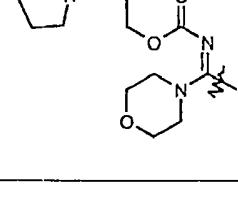
| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A11 |  | B11 |  | C11 |  |
| A12 |  | B12 |  | C12 |  |
| A13 |  | B13 |  | C13 |  |
| A14 |  | B14 |  | C14 |  |
| A15 |  | B15 |  | C15 |  |
| A16 |  | B16 |  | C16 |  |
| A17 |  | B17 |  | C17 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A18 |  | B18 |  | C18 |  |
| A19 |  | B19 |  | C19 |  |
| A20 |  | B20 |  | C20 |  |
| A21 |  | B21 |  | C21 |  |
| A22 |  | B22 |  | C22 |  |
| A23 |  | B23 |  | C23 |  |
| A24 |  | B24 |  | C24 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A25 |  | B25 |  | C25 |  |
| A26 |  | B26 |  | C26 |  |
| A27 |  | B27 |  | C27 |  |
| A28 |  | B28 |  | C28 |  |
| A29 |  | B29 |  | C29 |  |
| A30 |  | B30 |  | C30 |  |
| A31 |  | B31 |  | C31 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A32 |  | B32 |  | C32 |  |
| A33 |  | B33 |  | C33 |  |
| A34 |  | B34 |  | C34 |  |
| A35 |  | B35 |  | C35 |  |
| A36 |  | B36 |  | C36 |  |
| A37 |  | B37 |  | C37 |  |
| A38 |  | B38 |  | C38 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| A39 |  | B39 |  | C39 |  |
| A40 |  | B40 |  | C40 |  |
| A41 |  | B41 |  | C41 |  |
| A42 |  | B42 |  | C42 |  |
| A43 |  | B43 |  | C43 |  |
| A44 |  | B44 |  | C44 |  |
| A45 |  | B45 |  | C45 |  |

| | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|--|
| A46 |  | B46 |  | C46 |  |
| A47 |  | B47 |  | C47 |  |
| A48 |  | B48 |  | C48 |  |
| A49 |  | B49 |  | | |
| A50 |  | | | | |
| A51 |  | | | | |
| A52 |  | | | | |

| | | | | |
|-----|--|--|--|--|
| A53 | | | | |
| A54 | | | | |
| A55 | | | | |
| A56 | | | | |
| A57 | | | | |

a jej farmaceuticky prijateľné deriváty.

2. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:
- Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-izobutylpiperidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
- N-(2-Kyanooktahydrochinolizín-2-yl)-3-cyklohexyl-2-(1,1-dioxo-1H-1λ-benzo-3-yl-amino)-propiónamid;
- Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-metylpiridín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(2-kyanooctahydrochinolizín-2-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3-metyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3-cyklohexyl-propylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Tetrahydrofurán-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Tetrahydrofurán-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimetylpentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimetylpentánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3,3,3-Trifluórpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-4,4-dimetyl-pentylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Izopropoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Izobutoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethylbutylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-5-metyl-hexyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-[(*N*-Benzyl-morfolín-4-karboximidoyl)-amino]-*N*-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-pyrolidín-1-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-piperid-1-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperidín-4-karboxylovej};

Etylester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperidín-3-karboxylovej};

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-4-pyrolidín-1-yl-piperid-1-yl}-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[4-fenyl-piperazín-1-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[4-etyl-piperazín-1-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(4-acetyl-piperazín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny 4-{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperazín-1-karboxylovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[3,3,5-trimetyl-6-aza-bicyklo[3.2.1]okt-6-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(3-acetyl-amino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(3-acetyl-amino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(1-metoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[3-oxo-piperazín-1-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(1,5-dimetoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

Etylester kyseliny {(4-karbamoyl-piperidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[2-metoxymethyl-morfolín-4-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny (4-{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-imino]-etoxykarbonylamino-metyl}-piperazín-1-yl)-octovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-[2,6-dimetyl-morfolín-4-yl]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-tiomorfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolín-4-yl-amino)-pentánovej;

3-terc-Butylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[2-terc-butylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethylimino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3-Benzylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[2-benzylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethylimino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-ethyl-imino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktyl-ethyl-imino]-morpholín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {1-[1-(2-karbamoyl-etyl)-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-metoxy-etoxy)-etyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxy-etoxy)-propyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Etylester kyseliny {[2-terc-butoxy-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-{{(dietylkarbamoylimino)-morfolín-4-yl-metyl]-amino}-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(3,3,5,5-tetra-metyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(4,4-dipropyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Benzylester kyseliny 4-kyano-4-{3-cyklohexyl-2-[(etoxykarbonylimino-morfolín-4-yl-metyl)-amino]-propionylamino}-piperidín-1-karboxylovej;

Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;

(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(5-metyltofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(4-fluórbenzyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-etyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(2,2-dimetylpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3-dimetylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e]-[1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluórpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimetylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dipropylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4-*terc*-butylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(3,3,5,5-tetrametylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2*H*-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-[(metánsulfonylimino-morfolín-4-yl-metyl)-amino]-4,4-dimetylpentánovej;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-propyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-[3-kyano-1-(4,4-dimetylcyklohexyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-3,3-dimethyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-5,5-dimetyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Benzylester kyseliny 3-kyano-3-[4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentanoylamino]-azepán-1-karboxylovej;

(3-Kyano-1-propyl-azepán-3-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-azepán-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2*H*-benzo-[e][1,3]oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

4-Metoxy-cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-[[*N*-(4-kyanofenyl)-morfolín-4-karboximidoyl]-amino]-4,4-dimetylpentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-{{N-(4-trifluórmetyl-fenyl)-morfolin-4-karboximidoyl]-amino}-pentánovej;
a jej farmaceuticky priateľné deriváty.

3. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 2 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:
Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-izobutyl-piperidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;
Tetrahydrofurán-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Tetrahydrofurán-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolin-4-yl-metylén}-karbamovej;
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid;
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(5,6-difluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimetylpentánovej;
(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-4,4-dimetylpentánovej;
N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(6-fluór-3-oxo-2,3-dihydro-izoindol-1-ylidén-amino)-propiónamid;
Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetylbutyl-imino]-morfolin-4-yl-metyl}-karbamovej;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3,3,3-Trifluórpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej;

2-Izopropoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Izobutoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimethyl-butylmino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(6-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propylpiperidín-4-yl)amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-pyrrolidín-1-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-piperidín-1-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {azepán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímido]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {azokán-1-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímido]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxkarbonylamino-metyl}-piperidín-4-karboxylovej};

Etylester kyseliny 1-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxkarbonylamino-metyl}-piperidín-3-karboxylovej};

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(4-etyl-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(4-acetyl-piperazín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímido]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny 4-{{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-etoxkarbonylamino-metyl}-piperazín-1-karboxylovej};

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(3,3,5-trimetyl-6-aza-bicyklo[3.2.1]okt-6-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(3-acetylarnino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(3-acetylarnino-pyrolidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {3-azapent-3-yl-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(1-metoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(3-oxo-piperazín-1-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {(1,5-dimetoxy-3-azapent-3-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

Etylester kyseliny {(4-karbamoyl-piperidín-1-yl)-[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylmino]-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(2-metoxymetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny (4-{[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyletyl-imino]-etoxykarbonylarnino-metyl}-piperazín-1-yl)-octovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-(2,6-dimetyl-morfolín-4-yl)-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-tiomorfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(6-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[e][1,3]oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(6-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydrochinazolín-4-yl-amino)-pentánovej;

3-terc-Butylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

3-Benzylsulfanyl-N-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[2-benzylsulfanyl-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethylimino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e]-[1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {(1-[(4-kyano-1-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén})-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {(1-[1-(2-karbamoyl-etyl)-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén})-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-metoxyl-etoxy)-etyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxyl-etoxy)-propyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-ethylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Etylester kyseliny {[2-terc-butoxy-1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metylpireridín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-{{(dietyl-karbamoylimino)-morfolín-4-yl-metyl]-amino}-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(3,3,5,5-tetra-metyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-(4,4-dipropyl-cyklohexyl)-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Benzylester kyseliny 4-kyano-4-{3-cyklohexyl-2-[(etoxykarbonylimino-morfolín-4-yl-metyl)-amino]-propionylamino}-piperidín-1-karboxylovej;

Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(5-metyltofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(4-fluórbenzyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-etyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(2,2-dimetylpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3-dimetylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluórpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimetylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dipropylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(3,3,5,5-tetrametylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-propyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny ({1-[3-kyano-1-(4,4-dimetylcyklohexyl)-pyrolidín-3-yl-karbamoyl]-3,3-dimetyl-butylamino}-morfolín-4-yl-metylén)-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Benzylester kyseliny 3-kyano-3-[4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentanoylamino]-azepán-1-karboxylovej;
(3-Kyano-1-propyl-azepán-3-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;
(4-Kyano-1-propyl-azepán-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;
4-Metoxycyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; a
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej.

4. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 3, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Alylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Tetrahydrofurán-3-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;
Tetrahydrofurán-2-yl-metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Metylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2,2-Dimetylpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Benzylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Propylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Hexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Cyklobutylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3,3,3-Trifluórpropylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Metoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 5,5-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-hexánovej;

2-Izopropoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

3-Metoxybutylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

2-Izobutoxyetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylímíno]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-fluór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-4-cyklohexyl-2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-butyramid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-metoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-5,5-dimetyl-hexánovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-chinazolín-4-ylidén-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 2-(7-chlór-2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-4,4-dimetyl-pentánovej;

(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinazolín-4-yl-amino)-pentánovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cyklooktyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo-[e][1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-cykloheptyl-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[e]-[1,3]-oxazín-4-ylidén-amino)-propiónamid;

Eylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cykloheptyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Eylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklooktyl-etyl-imino]-morfolín-4-yl-metyl}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny ({1-[1-(2-karbamoyl-etyl)-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl]-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[2-(2-metoxy-etoxy)-etyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-etylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Izobutylester kyseliny [(1-{4-kyano-1-[3-(2-metoxyl-etoxy)-propyl]-piperidín-4-yl-karbamoyl}-2-cyklohexyl-etylamino)-morfolín-4-yl-metylén]-karbamovej;

Eylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-izopropyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etylamino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Eylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Eylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-etyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

Etylester kyseliny {[1-(1-benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

(1-Benzyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(5-metyltofén-2-yl-metyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(4-fluórbenzyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-etyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-fenetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(2,2-dimetylpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3-dimetylbutyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-pentyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(1-Butyl-4-kyano-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

[4-Kyano-1-(3,3,3-trifluórpropyl)-piperidín-4-yl]-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

(4-Kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl)-amid kyseliny 4,4-dimetyl-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-pentánovej;

N-(4-Kyano-1-propyl-piperidín-4-yl)-3-(4,4-dimetylcyklohexyl)-2-(2-oxo-2H-benzo-[e][1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(3-kyano-1-etyl-pyrolidín-3-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-etyl-amino]-morfolín-4-yl-metylén}-karbamovej;

N-(4-Kyano-1-metyl-piperidín-4-yl)-3-cyklohexyl-2-(7,8-difluór-2-oxo-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazín-4-yl-amino)-propiónamid;

Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-cyklohexylmetyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej;
4-Metoxycyklohexylmetylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Cyklohexylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethylamino]-morpholin-4-yl-metylén}-karbamovej;
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-propyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-3,3-dimetyl-butyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej; a
Etylester kyseliny {[1-(4-kyano-1-metyl-piperidín-4-yl-karbamoyl)-2-cyklohexyl-ethyl-amino]-fenylmetylén}-karbamovej.

5. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo spiroheterocyklických nitrilov podľa nároku 1 alebo 2.

6. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na modulovanie autoimunitnej choroby u pacienta, ktorý potrebuje takéto liečenie.

7. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 6, kde autoimunitnou chorobou je reumatoidná artrítida, systémový lupus erythematosus, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, skleróza multiplex, Guillan-Barreho syndróm, psoriáza, Graveho choroba, ťažká myastenia, sklerodermia, glomerulonefritída, dermatitída, endometrióza alebo na inzulíne závislý diabetes mellitus.

8. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na liečenie Alzheimerovej choroby u pacienta, ktorý potrebuje takéto liečenie.

9. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na liečenie aterosklerózy pacienta, ktorý potrebuje takéto liečenie.

10. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na liečenie osteoporózy u pacienta, ktorý potrebuje takéto liečenie.

11. Spiroheterocyklické nitrily podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na liečenie astmy u pacienta, ktorý potrebuje takéto liečenie.