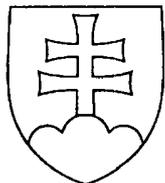


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **15. 3. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/124 420**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 3. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 6. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/06747**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/55125**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1289-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 7 :

**C07C271/22,
A61K 31/275,
A61P 11/00,
A61P 17/00,
A61P 33/00,
A61P 35/00,
A61P 37/00,
A61P 25/00,
A61P 29/00,
C07D209/26,
C07C323/60,
C07D233/26,
C07D233/90,
C07D277/56,
C07C275/24**

(71) Prihlasovateľ: **AXYS PHARMACEUTICALS, INC., South San Francisco, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Bryant Clifford M., Millbrae, CA, US;
Bunin Barry A., San Bruno, CA, US;
Kraynack Erica A., Oakland, CA, US;
Patterson John W., Mountain View, CA, US;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zlúčeniny a prostriedky ako inhibítory proteázy**

(57) Anotácia:
Opisujú sa N-kyanometylamidy všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky prijateľné soli a N-oxidy. Význam jednotlivých substituentov je uvedený v opise. Uvedené zlúčeniny sú inhibítormi cysteínovej proteázy. Používajú sa ako súčasť terapeutických činidiel.

SK 1289-2001 A3

Zlúčeniny a prostriedky ako inhibítory proteázy

Oblasť techniky

Predkladaná prihláška sa týka zlúčenín a prostriedkov na liečbu chorôb spojených s aktivitou cysteínovej proteázy, najmä chorôb spojených s aktivitou katepsínov B, K, L alebo S.

Doterajší stav techniky

Cysteínové proteázy reprezentujú triedu peptidáz charakterizovaných prítomnosťou cysteínového zvyšku v katalytickom mieste enzýmu. Cysteínové proteázy sú spojené s normálnou degradáciou a spracovaním proteínov. Aberantná aktivita cysteínových proteáz, napríklad ako výsledok zvýšenia expresie alebo zvýšenej aktivácie môže mať patologické dôsledky. Z tohto hľadiska sú určité cysteínové proteázy spájané s radom chorobných stavov, zahrnujúcich artritídu, muskulárnu dystrofiu, zápal, inváziu nádorov, glomerulonefritídu, maláriu, periodontálnu chorobu, matachromatickú leukodystrofiu a iné. Napríklad zvýšené úroveň katepsínu B a redistribúcia enzýmu sa nachádzajú v nádoroch; predpokladá sa, že enzýmy hrajú úlohu v invázii nádorov a v metastázach. Ďalej, aberantná aktivita katepsínu B je obsiahnutá v takých chorobných stavoch, ako artritída, osteoartritída, pneumocystická karínia, akútna pankreatída, zápalové choroby priedušiek a kostí a choroby kíbov.

Významná expresia katepsínu K v osteoklastoch a multinukleovaných bunkách príbuzných osteoklastom a jeho vysoká kolagenolytická aktivita naznačuje, že enzým má za následok resorbciu kostí sprostredkovanú osteoklastmi a abnormality kostí, ku ktorým dochádza napríklad pri osteoporóze. Expresia katepsínu K v pľúcach a jeho elastinolytická aktivita naznačujú, že enzým hrá tiež úlohu v pulmonárnych chorobách.

kde

X^1 a X^2 sú $-C(O-)$ alebo $-CH_2S(O)_2-$;

R^5 a R^6 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^7 a R^8 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej;

R^9 a R^{10} sú nezávisle (i) (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina vybraná z $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$, $-X^3C(O)R^{13}$, $-X^3C(O)R^{14}$, $-X^3C(O)OR^{14}$, $-X^3OC(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, $-X^4OR^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde $-X^3$ je (C_{1-6}) alkylén, X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde R^{14} v rámci uvedeného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,

hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl,
hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo
hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový,
heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový
alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný
skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahrnuje -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶,
-X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶,
-X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷,
-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde
X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde v rámci R⁹ a/alebo
R¹⁰ môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh
substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo
súboru, ktorý zahrnuje (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano,
halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹²,
-X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹²,
-X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR⁴)OR¹²,
-X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³
a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore, alebo
R⁹ tvorí spoločne s R⁷ a/alebo R¹⁰ tvorí spoločne s R⁸
trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú
skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo
metylénovou skupinou; a
R¹¹ je -X⁵X⁶R¹⁸, kde -X⁵ je -C(O)-, -C(O)C(O)-alebo -S(O)₂-, X⁶ je
väzba, -O- alebo -NR¹⁹, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸
je (i)(C₁₋₁₀)alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro,
-NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹²,
-SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹²,
-OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³,
-OR²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹,
-NR²⁰R²¹, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹C(O)OR²⁰, -NR²¹C(O)NR²⁰R²¹ alebo
-NR¹²C(NR²¹)NR²⁰R²¹, kde R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore, R²⁰ je
(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl,
(C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl,

(C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R²¹ je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁴OR²², -X⁴SR²², -X⁴S(O)R²², -X⁴S(O)₂R²², -X⁴C(O)R²², -X⁴C(O)OR²², -X⁴C(O)NR²²R²³, -X⁴NR²²R²³, -X⁴NR²³C(O)R²², -X⁴NR²³C(O)OR²², -X⁴NR²³C(O)NR²²R²³ alebo -X⁴NR²³C(NR²³)NR²²R²³, kde X⁴ má význam uvedený hore, R²² je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²³ pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v rámci R¹¹ môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore;

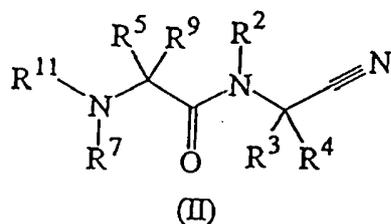
R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej;

R³ je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R⁴ je (i) vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹²,

$-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$,
 $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)R^{14}$,
 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo
 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} majú význam uvedený
 hore alebo (ii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa
 (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl
 (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový,
 arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo
 heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou
 vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$,
 $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$,
 $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$,
 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde
 X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde R^9 a/alebo R^{10}
 v prítomnosti ktoréhokoľvek alicyklického alebo aromatického
 kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5
 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa
 (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom
 substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$,
 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$,
 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$,
 $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $X^4C(O)R^{13}$,
 kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore; alebo
 R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo
 fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú
 s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo
 R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 viazané
 tvoria (C_{3-8}) cykloalkylénovú alebo (C_{3-8}) heterocykloalkylénovú
 skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty,
 chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich
 farmaceuticky prijateľné soli.

V ďalšom zvláštnom uskutočnení predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca II:



kde

R^2 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej, R^3 je vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a R^4 je (i) vodík alebo (C_{1-6}) alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, kde R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde v rámci R^{14} uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylénová skupina, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6})

alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl (C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde -X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde v rámci R⁴ môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; alebo R⁴ a R² spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo R⁴ a R³ spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R⁴ a R³ viazané tvoria (C₃₋₈)cykloalkylénovú alebo (C₃₋₈)heterocykloalkylénovú skupinu;

R⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl,
R⁷ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl,
R⁹ je (C₆₋₁₂)aryl(C₁₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₁₋₆)alkyl, -X⁴OR¹⁴, -X⁴SR¹⁴, -X⁴S(O)R¹⁴, -X⁴S(O)₂R¹⁴ alebo -X⁴NR¹⁴R¹⁵, kde X⁴, R¹⁴ a R¹⁵ majú význam uvedený hore a kde v R⁹ uvedený arylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa

(C₁₋₆)alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)R¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; a

R¹¹ je -X⁵X⁶R¹⁸, kde X⁵ je -C(O)-, -C(O)C(O)- alebo -S(O)₂-, X⁶ je väzba, -O- alebo -NR¹⁹-, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸ je (i) (C₁₋₁₀)alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹C(O)OR²⁰, -NR²¹C(O)NR²⁰R²¹, alebo -NR²¹C(NR²¹)NR²⁰R²¹, kde R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore, R²⁰ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R²¹ je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁴OR²², -X⁴SR²², -X⁴S(O)R²², -X⁴S(O)₂R²², -X⁴C(O)R²², -X⁴C(O)OR²², -X⁴C(O)NR²²R²³, -X⁴NR²²R²³, -X⁴NR²³C(O)R²², -X⁴NR²³C(O)OR²², -X⁴NR²³C(O)NR²²R²³ alebo -X⁴NR²³C(NR²³)NR²²R²³, kde X⁴ má význam uvedený hore a R²² je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²³ pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v rámci R¹¹ môže byť akýkoľvek

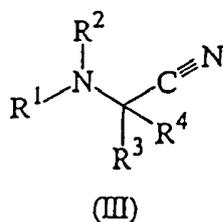
alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³, -X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

V ďalšom zvláštnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej N-oxidový derivát, preliečivý derivát, jednotlivý izomér alebo zmes izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ v zmesi s jednou alebo viacerými pomocnými látkami.

V ďalšom zvláštnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka spôsobu liečenia choroby živočicha, u ktorého môže inhibícia cisteínproteázy pôsobiť preventívne alebo môže inhibovať alebo zmierniť patológiu a/alebo symptomatológiu choroby, pričom spôsob zahŕňa podanie terapeutického množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo N-oxidového derivátu, preliečivého derivátu, jednotlivého izoméru alebo zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

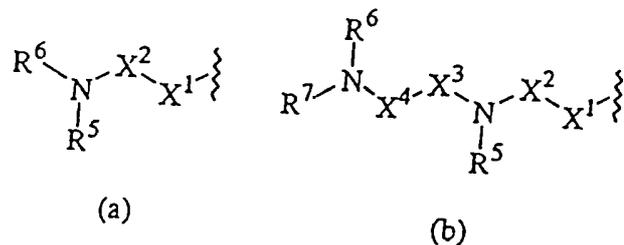
V ďalšom zvláštnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, N-oxidového derivátu, preliečivého derivátu, chránených derivátov, jednotlivých izomérov a zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, ako je uvedené v podrobnom opise vynálezu.

V ďalšom zvláštnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka zlúčeniny všeobecného vzorca III:



kde

R^1 je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b)



kde

X^1 a X^3 sú nezávisle $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$,

X^2 je $-CR^8R^9-$, $-CH_2CR^8R^9-$ alebo $-CR^8R^9CH_2-$ a X^4 je $-CHR^{10}-$, $-CH_2CHR^9-$ alebo $-CHR^{10}CH_2-$, kde

R^8 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl,

R^9 je (i) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný $-OR^{11}$, SR^{11} , $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} je vodík, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, R^{12} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 je väzba alebo metylén, R^{13} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl a R^{14} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (iii) apoločne s R^5 , keď X^2 je $-CHR^9-$ tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 2 hydroxy, oxo, (C_{1-4}) alkylovou alebo metylénovou skupinou; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu

s dostupnými väzbami obsahujúce R^9 sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom alebo halogén substituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 má význam uvedený hore a každé R^{15} je nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a

R^{10} je vodík alebo (C_{1-4}) alkyl,

R^5 a R^7 sú nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované hore; a

R^6 je $-X^6X^7X^{16}$, kde X^6 je $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^7 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{17}-$, kde R^{17} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{16} je (i) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénsubstituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný s $-OR^{11}$, SR^{11} , $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú význam uvedený hore alebo (ii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný 1 až 2 $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 , R^{13} a R^{14} majú význam uvedený hore; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s dostupnými väzbami obsahujúce R^{16} sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom, halogénsubstituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 a R^{15} majú význam uvedený hore;

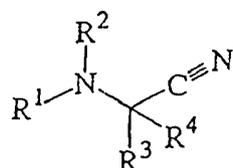
R^2 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej,

R^3 je vodík alebo (C_{1-10}) alkyl ako je definované ďalej; a

R^4 je (i) vodík, (ii) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$,

$-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú význam uvedený hore alebo (iii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-C(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 , R^{13} a R^{14} majú význam uvedený hore alebo (iv) spoločne s R^2 tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo, (C_{1-4}) alkylovou alebo metylénovou skupinou alebo (v) spoločne s R^3 tvorí etylénovú, trimetylénovú alebo tetrametylénovú skupinu, kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s dostupnými väzbami obsahujúce R^4 sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom, halogénsubstituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 a R^{15} majú význam uvedený hore; a N-oxidového derivátu, preliečivého derivátu, jednotlivého izoméru alebo zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

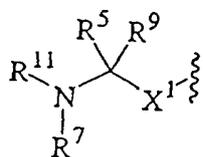
V ďalšom konkrétnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka spôsobu liečenia choroby živočícha, u ktorého sa podieľa katepsín S na patológiu a/alebo symptomatológiu choroby, kde spôsob zahŕňa podanie farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



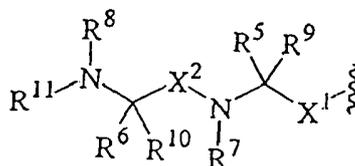
(I)

kde

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)



(b)

kde

X^1 a X^2 sú $-C(O)-$ alebo $-CH_2S(O)_2-$,
 R^5 a R^6 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl,
 R^7 a R^8 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej,
 R^9 a R^{10} sú nezávisle (i) (C_{6-12}) alkyl, prípadne substituovaný kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina, vybraná z $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$, $-X^3C(O)R^{13}$, $-X^3C(O)R^{14}$, $-X^3C(O)OR^{14}$, $-X^3OC(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, $-X^4OR^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^3 je (C_{1-6}) alkylén, X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde R^{14} v rámci uvedeného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$, alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12})

aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶OR¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde v rámci R⁹ a/alebo R¹⁰ môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR⁴)OR¹², -X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a -X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore alebo

R⁹ tvorí spoločne s R⁷ a/alebo R¹⁰ tvorí spoločne s R⁸ trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou; a

R¹¹ je -X⁵X⁶R¹⁸, kde X⁵ je -C(O)-, -C(O)C(O)- alebo -S(O)₂-, X⁶ je väzba, -O- alebo -NR¹⁹-, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸ je (i)(C₁₋₁₀)alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)OR¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹C(O)OR²⁰, -NR²¹C(O)NR²⁰R²¹ alebo -NR²¹C(NR²¹)NR²⁰R²¹, kde R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore, R²⁰ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl

(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R²¹ je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, alebo (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁴OR²², -X⁴SR²², -X⁴S(O)R²², -X⁴S(O)₂R²², -X⁴C(O)R²², -X⁴C(O)OR²², -X⁴C(O)NR²²R²³, -X⁴NR²²R²³, -X⁴NR²³C(O)R²², -X⁴NR²³C(O)OR²², -X⁴NR²³C(O)NR²²R²³, alebo -X⁴NR²³C(NR²³)NR²²R²³, kde X⁴ má význam uvedený hore, R²² je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²³ pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v rámci R¹¹ môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore;

R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej,

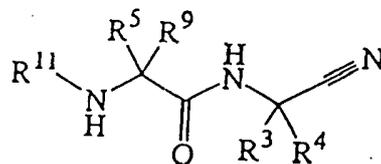
R³ je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R⁴ je (i) vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)R¹⁴,

$-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ alebo $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} majú význam uvedený hore alebo (ii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{OR}^{16}$, $-\text{X}^4\text{SR}^{16}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{X}^4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ alebo $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{NR}^{17})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kde X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde R^9 a/alebo R^{10} s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{X}^4\text{OR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{SR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{X}^4\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$, $-\text{X}^4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ a $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore; alebo

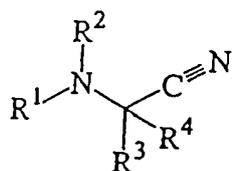
R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo

R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 viazané, tvoria (C₃₋₈)cykloalkylénovú alebo (C₃₋₈)heterocykloalkylénovú skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli, ale s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca



kde R^3 a R^4 sú každý vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, tvoria (C_{3-5}) cykloalkylén; R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{4-5}) alkyl alebo cyklohexylmetyl; a R^{11} je $C(O)R^{18}$, kde R^{18} je hetero (C_{3-12}) cykloalkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl.

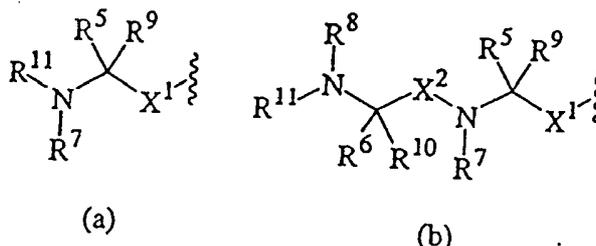
V ďalšom uskutočnení sa predkladaný vynález týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I:



(I)

kde

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



kde

X^1 a X^2 sú $-C(O-)$ alebo $-CH_2S(O)_2-$,

R^5 a R^6 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl,

R^7 a R^8 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej,

R^9 a R^{10} sú nezávisle (i) (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina, vybraná z $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$, $-X^3C(O)R^{13}$, $-X^3C(O)R^{14}$, $-X^3C(O)OR^{14}$, $-X^3OC(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, $-X^4OR^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^3 je (C_{1-6})

alkylén, X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén a R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde R^{14} v rámci uvedeného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde v rámci R^9 a/alebo R^{10} môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano,

halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR⁴)OR¹², -X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³, -X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore alebo

R⁹ tvorí spoločne s R⁷ a/alebo R¹⁰ tvorí spoločne s R⁸ trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou; a

R¹¹ je -X⁵X⁶X¹⁸, kde X⁵ je -C(O)-, -C(O)C(O)- alebo -S(O)₂-, X⁶ je väzba, -O- alebo -NR¹⁹-, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸ je (i) (C₁₋₁₀)alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹C(O)OR²⁰, -NR²¹C(O)NR²⁰R²⁰ alebo -NR²¹C(NR²¹)NR²⁰R²¹, kde R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore, R²⁰ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R²¹ je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)bicykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁴OR²², -X⁴SR²², -X⁴S(O)R²², -X⁴S(O)₂R²², -X⁴C(O)R²², -X⁴C(O)OR²², -X⁴C(O)NR²²R²³, -X⁴NR²²R²³, -X⁴NR²³C(O)R²², -X⁴NR²³C(O)OR²², -X⁴NR²³C(O)NR²²R²³ alebo -X⁴NR²³C(NR²³)NR²²R²³, kde X⁴ má význam uvedený hore, R²² je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)

cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl (C₀₋₆)alkyl a R²³ pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v rámci R¹¹ môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa je (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a -X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore;

R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej,

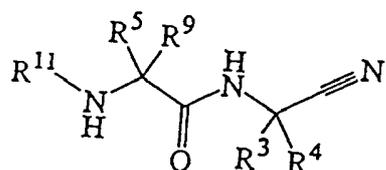
R³ je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R⁴ je (i) vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ alebo -NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, kde R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ majú význam uvedený hore alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde R⁹ a/alebo R¹⁰ s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo

aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)aryl, (C₁₋₆)alkylidén kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; alebo

R⁴ a R² spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo

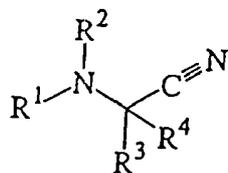
R⁴ a R³ spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R⁴ a R³ viazané, tvoria (C₃₋₈)cykloalkylénovú alebo (C₃₋₈)heterocykloalkylénovú skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli, ale s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca



kde R³ a R⁴ sú každý vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, tvoria (C₃₋₅)cykloalkylén; R⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; R⁹ je (C₆₋₁₂)aryl (C₁₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₁₋₆)alkyl, (C₄₋₅)alkyl alebo cyklohexylmetyl; a R¹¹ je C(O)R¹⁸, kde R¹⁸ je hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl na prípravu preliečiva na liečenie choroby živočícha, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita katepsínu S.

V ďalšom konkrétnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka spôsobu liečenia choroby živočícha, u ktorého sa podieľa katepsín S na patológii a/alebo symptomatológii choroby, kde

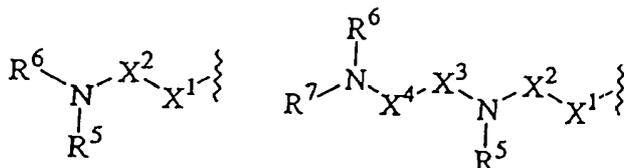
spôsob zahrnuje podanie farmaceuticky účinného množstva zlučiny všeobecného vzorca III živočíchovi:



(III)

kde

R^1 je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)

(b)

kde:

X^1 a X^3 sú nezávisle $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$,

X^2 je $-CR^8R^9-$, $-CH_2CR^8R^9-$ alebo $-CR^8R^9CH_2-$ a X^4 je $-CHR^{10}-$, $-CH_2CHR^9-$ alebo $-CHR^{10}CH_2-$, kde

R^8 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl,

R^9 je (i) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} je vodík, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, R^{12} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 je väzba alebo metylén, R^{13} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl

a R^{14} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (iii) spoločne s R^5 , keď X^2 je $-CHR^9-$ tvorí trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-

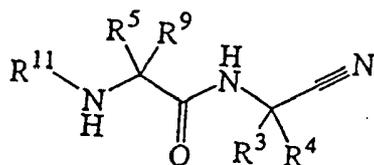
-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 2 hydroxy, oxo, (C_{1-4}) alkylovú alebo metylénovú skupinu; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s dostupnými väzbami, obsahujúci R^9 sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom alebo halogén substituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 má význam uvedený hore a každé R^{15} je nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a

R^{10} je vodík alebo (C_{1-4}) alkyl,

R^5 a R^7 sú nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované hore; a

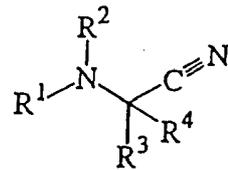
R^6 je $-X^6X^7R^{16}$, kde X^6 je $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ X^7 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{17}-$, kde R^{17} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{16} je (i) (C_{1-6}) alkyl, alebo halogén substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný s $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú význam uvedený hore alebo (ii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s 1 až 2 $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 a R^{13} a R^{14} majú význam uvedený hore; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s dostupnými väzbami obsahujúci R^{16} sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom, halogén substituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 a R^{15} majú význam uvedený hore;

R^2 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej,
 R^3 je vodík alebo (C_{1-10}) alkyl ako je definované ďalej; a
 R^4 je (i)vodík, (ii) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný
 (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$,
 $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
 $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú význam
 uvedený hore alebo (iii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12})
 cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl
 (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12})
 polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$,
 $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$,
 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 a
 R^{13} a R^{14} majú význam uvedený hore alebo (iv) spoločne s R^2
 tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-1,2-
 -di-metylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo,
 (C_{1-4}) alkylovou alebo metylénovou skupinou alebo (v) spoločne s
 R^3 tvorí etylénovú, trimetylénovú alebo tetrametylénovú
 skupinu; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek
 aromatického kruhu s dostupnými väzbami, obsahujúci R^4 sú
 prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6})
 alkylom, halogénom substituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$,
 $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$,
 $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 a R^{15} majú
 význam uvedený hore; a N-oxidového derivátu, preliečivého
 derivátu, jednotlivého izoméru alebo zmesi izomérov alebo ich
 farmaceuticky prijateľné soli, ale s výnimkou zlúčenín
 všeobecného vzorca



kde R^3 a R^4 sú každý vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria (C_{3-5}) cykloalkylén; R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{4-5}) alkyl alebo cyklohexylmetyl; a R^{11} je $C(O)R^{18}$, kde R^{18} je (hetero (C_{3-12}))cykloalkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl.

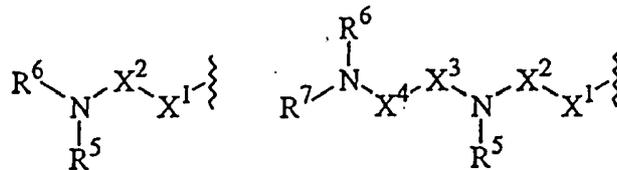
V ďalšom zvláštnom uskutočnení sa predkladajú vynález týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III)

kde:

R^1 je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)

(b)

kde:

X^1 a X^3 sú nezávisle $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$,

X^2 je $-CR^8R^9-$, $-CH_2CR^8R^9-$ alebo $-CR^8R^9CH_2-$ a X^4 je $-CHR^{10}-$, $-CH_2CHR^9-$ alebo $-CHR^{10}CH_2-$, kde

R^8 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl,

R^9 je (i) (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} je vodík, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, R^{12} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl, prípadne substituovaný s

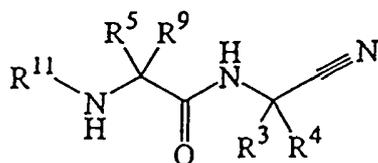
$-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$,
 $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$
 alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 je väzba alebo metylén, R^{13} je
 (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl,
 (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12})
 polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl
 a R^{14} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (iii) spoločne s R^5 , keď
 X^2 je $-CHR^9-$ tvorí trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-
 -1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 2
 hydroxy, oxo, (C_{1-4}) alkylovou alebo metylénovou skupinou; kde
 akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického
 kruhu s dostupnými väzbami, obsahujúci R^4 sú prípadne nezávisle
 substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6}) alkylom alebo halogén
 substituovaným (C_{1-6}) alkylom, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}OR^{15}$,
 $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}R^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$, $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ alebo
 $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$, kde X^5 má význam uvedený hore a každé R^{15} je
 nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a
 R^{10} je vodík alebo (C_{1-4}) alkyl,
 R^5 a R^7 sú nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované hore; a
 R^6 je $-X^6X^7R^{16}$, kde X^6 je $-C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ X^7 je väzba, $-O-$
 alebo $-NR^{17}-$, kde R^{17} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{16} je (i)
 (C_{1-6}) alkyl, alebo halogén substituovaný (C_{1-6}) alkyl, prípadne
 substituovaný s $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)R^{11}$,
 $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$
 alebo $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú význam uvedený hore
 alebo (ii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-3})
 alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-3}) alkyl, (C_{9-12})
 polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-3}) alkyl,
 prípadne substituovaný 1 až 2 $-R^{13}$, $-X^5OR^{13}$, $-X^5SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$,
 $-C(O)OR^{13}$, $-X^5NR^{13}R^{14}$, $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$
 alebo $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$, kde X^5 , R^{13} a R^{14} majú význam uvedený
 hore; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek
 aromatického kruhu s dostupnými väzbami obsahujúce R^{16} sú
 prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C_{1-6})

alkylom, halogén substituovaným (C₁₋₆)alkylom, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, -X⁵NR¹⁵R¹⁵, -X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵, -X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵ alebo -X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵, kde X⁵ a R¹⁵ majú význam uvedený hore;

R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo ako je definované ďalej,

R³ je vodík alebo (C₁₋₁₀)alkyl ako je definované ďalej; a

R⁴ je (i) vodík, (ii) (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný -OR¹¹, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹²C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹²C(O)NR¹¹R¹² alebo -NR¹²C(NR¹²)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú význam uvedený hore, alebo (iii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₃)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₃)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₃)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₃)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₃)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₃)alkyl, prípadne substituovaný s -R¹³, -X⁵OR¹³, -X⁵SR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)OR¹³, -X⁵NR¹³R¹⁴, -X⁵NR¹⁴C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹⁴C(NR¹⁴)NR¹³R¹⁴, kde X⁵, R¹³ a R¹⁴ majú význam uvedený hore alebo (iv) spoločne s R² tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenyl-1,2-di-metylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo (C₁₋₄)alkylovou alebo metylénovou skupinou alebo (v) spoločne s R³ tvoria etylénovú, trimetylénovú alebo tetrametylénovú skupinu; kde akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s dostupnými väzbami, obsahujúcimi R⁴ sú prípadne nezávisle substituované s halo, nitro, kyano, (C₁₋₆)alkylom, halogén substituovaným (C₁₋₆)alkylom, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵OR¹⁵, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, -X⁵NR¹⁵R¹⁵, -X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵, -X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵ alebo -X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵, kde X⁵ a R¹⁵ majú význam uvedený hore; a N-oxidového derivátu, preliečivého derivátu, jednotlivého izoméru alebo zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, ale s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca



kde R^3 a R^4 sú každý vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria (C_{3-5}) cykloalkylén; R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{4-5}) alkyl alebo cyklohexylmetyl; a R^{11} je $C(O)R^{18}$ kde R^{18} je hetero (C_{3-12}) cykloalkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl na prípravu preliečiva na liečbu choroby živočícha, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita katepsínu S.

Definícia:

Pokiaľ nie je uvedené ináč, používajú sa v opise a v nárokoch nasledujúce termíny, ktorých význam je uvedený v tejto časti:

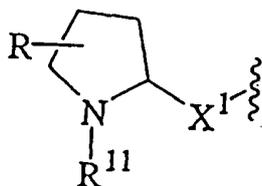
„Alicyklický“ znamená časť, charakterizovanú usporiadaním atómov uhlíka v uzatvorených nearomatických štruktúrach, ktoré majú vlastnosti pripomínajúce vlastnosti alifatických štruktúr a môžu byť nasýtené alebo čiastočne nenasýtené s dvoma alebo viacerými dvojitými alebo trojitými väzbami.

„Alifatický“ znamená časti charakterizované priamym alebo rozvetveným reťazcovým usporiadaním atómov uhlíka a môžu byť nasýtené alebo nenasýtené s dvoma alebo viacerými dvojitými alebo trojitými väzbami.

„Alkyl“ znamená alifatickú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nasýtenú alebo nenasýtenú, ktorá má určený počet atómov uhlíka (napríklad (C_{1-6}) alkyl zahrnuje metyl, etyl, izopropyl, butyl, sek.butyl, izobutyl, terc-butyl, vinyl, alyl, 1-propenyl, izopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-metylalyl, etinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, a pod.). Alkyl, ktorý je indikovaný ako časť väčšej skupiny (napríklad v arylalkyle) znamená priamu alebo rozvetvenú, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú dvojmocnú skupinu, ktorá má určený počet atómov uhlíka alebo keď neobsahuje žiadny atóm, znamená väzbu (napríklad (C_{0-3}) alkyl v (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-3}) alkyle znamená

väzbu metylén, etylén, trimetylén, 1-metyletylén alebo podobne).

„Alkylén“, pokiaľ nie je uvedené ináč, znamená priamu alebo rozvetvenú, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú dvojmocnú skupinu, ktorá má počet atómov uhlíka, ako je určené (napríklad (C_{1-6}) alkylén zahrnuje metylén $(-CH_2-)$, etylén $(-CH_2CH_2-)$, trimetylén $(-CH_2CH_2CH_2-)$, 2-metyltrimetylén $(-CH_2CH(CH_3)CH_2-)$, tetrametylén $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$, 2-butenylén $(-CH_2CH=CHCH_2-)$, 2-metyltetrametylén $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$, pentametylén $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ a podobne). Napríklad prípad, kedy R^5 je vodík a R^9 tvorí spoločne s R^7 prípadne substituovaný trimetylén je ilustrovaný nasledujúcim spôsobom:



kde R je prípadne hydroxy alebo oxoskupina a X^1 a R^{11} sú uvedené v podstate vynálezu.

„Alkylidén“ znamená priamu alebo rozvetvenú, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú dvojmocnú skupinu, ktorá má počet atómov uhlíka, ako je určené (napríklad (C_{1-6}) alkyldén zahrnuje metylén $(:CH_2)$, etylidén $(:CHCH_3)$, izopropylidén $(:C(CH_3)_2)$, propylidén $(:CHCH_2CH_3)$, alylidén $(:CHCH:CH_2)$ a podobne).

„Amino“ znamená skupinu $-NH_2$. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu, obsahujúce amínové časti, zahrnujú ich chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny pre amínové časti zahrnujú acetyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl a podobne.

„Živočích“ zahrnuje ľudí, zvieratá (napríklad psy, mačky, zajacov, dobytok, kone, ovce, kozy, srny a pod.) a iné živočích, ktoré nie sú cicavce (napríklad vtáky).

„Aryl“ znamená monocyklickú alebo bicyklickú kruhovú

štruktúru (kondenzovanú alebo viazanú jednoduchou väzbou), obsahujúcu celkový počet atómov uhlíka ako je indikované a kde každý kruh zahŕňa 6 atómov uhlíka a je aromatický alebo keď je kondenzovaný s druhým kruhom tvorí aromatickú kruhovú štruktúru. Napríklad (C₆₋₁₂)aryl zahŕňa fenyl, naftyl a bifenylyl.

„Aromatický“ znamená časť, v ktorej jednotlivé atómy uhlíka tvoria nenasýtený kruhový systém, pričom všetky atómy v kruhovom systéme sú sp² hybridované a celkový počet pi elektrónov je rovný $4n + 2$.

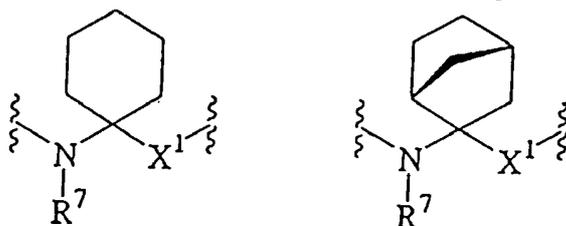
„Karbamoyl“ znamená skupina -C(O)NH₂. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu, obsahujúce karbamoylové časti zahŕňajú ich chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny pre karbamoylové časti zahŕňajú acetyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl a podobne, ako nechránené, tak chránené deriváty spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

„Karboxy“ znamená skupinu -C(O)OH. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu, obsahujúce karboxylové časti zahŕňajú aj chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny karboxylových častí zahŕňajú benzyl, terc-butyl a podobne.

„Cykloalkyl“ znamená nasýtený alebo čiastočne nenasýtený monocyklický kruh, bicyklickú štruktúru (priamo viazaný jednoduchou väzbou alebo kondenzovaný) alebo mostíkovú polycyklickú štruktúru obsahujúcu indikovaný počet kruhových atómov a akýkoľvek karbocyklický ketónový, tioketónový alebo iminoketónový derivát (napríklad (C₃₋₁₂)cykloalkyl zahŕňa cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, 2,5-cyklohexadienyl, bicyklohexyl, cyklopentylcyklohexyl, bicyklo[2.2.2]oktyl, adamantan-1-yl, dekahydronaftalenyl, oxocyklohexyl, dioxocyklohexyl, tiocyklohexyl-2-oxobicyklo[2.2.1]hept-1-yl a pod.).

„Cykloalkylén“ znamená nasýtený alebo čiastočne nenasýtený

monocyklický kruh alebo mostíkovú polycyklickú štruktúru obsahujúcu indikovaný počet kruhových atómov a akýkoľvek ich karbocyklický ketónový, tioketónový alebo iminoketónový derivát. Napríklad v prípade, keď R^9 a R^5 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané (C_{3-8}) cykloalkylén zahrnujú, nie však s obmedzením nasledujúce



kde X^1 a R^7 majú význam definovaný v podstate vynálezu.

„Choroba“ zahrnuje špecificky nezdravý stav živočícha alebo jeho časti a zahrnuje nezdravý stav, ktorý môže byť spôsobený alebo sprevádzaný medikálnou alebo veterinárnou terapiou aplikovanou živočíchovi, t.j. vedľajšími účinkami takej terapie.

„Guanidino“ znamená skupinu $-NHC(NH)NH_2$. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu obsahujúce guanidinové deriváty zahrnujú ich chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny pre amínové časti zahrnujú acetyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl a podobne.

„Halo“ alebo „halogén“ znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

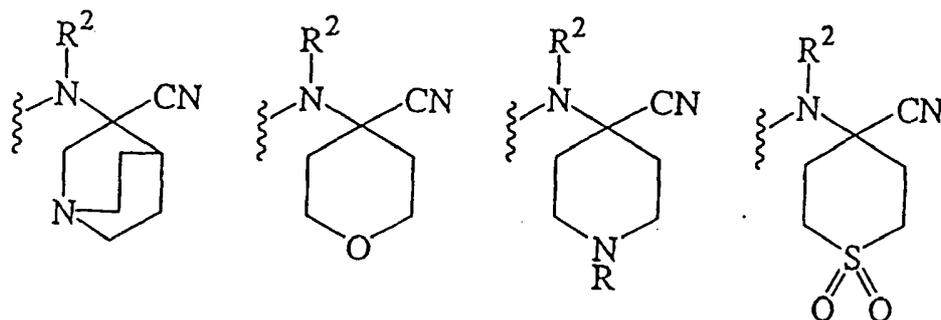
„Halogénom substituovaný alkyl“ ako skupina alebo časť skupiny znamená „alkyl“ substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, ako sú výrazy definované v tejto prihláške. Halogénom substituovaný alkyl zahrnuje halogénalkyl, dihalogénalkyl, trihalogénalkyl, perhalogénalkyl a pod. (napr. halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl zahrnuje chlórmetyl, dichlórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, 2,2,2-trifluóretyl, perfluóretyl, 2,2,2-trifluór-1, 1-dichlóretyl a podobne.

„Heteroaryl“ znamená aryl, ako je definovaný v tejto prihláške s tým, že jeden alebo viac kruhových atómov je

nahradený heteroatómovou časťou vybranou z -N-, -NR-, -O- alebo -S-, kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo chrániaca skupina a každý kruh obsahuje 5 až 6 atómov ako členov kruhu. Napríklad hetero(C₅₋₁₂)aryl, ako sa používa v tejto prihláške zahŕňa benzofuryl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, [2,4']bipyridinyl, karbazolyl, karbolinolyl, chromenyl, cinnolinyl, furazanyl, furyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indolizinyl, izobenzofuryl, izochromenyl, izoxazolyl, izochinolinyl, izotiazolyl, naftyridinyl, oxazolyl, perimidinyl, 2-fenylpyridyl, ftalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrolizinyl, pyrrolidinyl, pyrolyl, pyranyl, chinazolinyl, chinolyl, chinoxaliny, tetrazolyl, tiazolyl, 4-tiazol-4-ylfenyl, tienyl, xantenyl a pod. Vhodné chrániace skupiny zahŕňujú terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2-nitrobenzyl a podobne.

"Heterocykloalkyl" znamená cykloalkyl ako je definované v tomto opise s tým, že jeden alebo viac kruhových atómov kruhu je nahradených heteroatómovou časťou, vybranou z -N-, -NR-, -O-, -S- alebo -S(O)₂, kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo chrániaca skupina a akýkoľvek karbocyklický ketónový, tioketónový alebo iminoketónový derivát (napríklad výraz hetero(C₅₋₁₂)cykloalkyl zahŕňa [1,4']bipiperidinyl, dihydrooxazolyl, morfolinyl, 1-morfolín-4-ylpiperidinyl, piperazinyl, piperidyl, pirazolidinyl, pirazolinyl, pyrolinyl, pyrrolidinyl, chinuklidinyl a pod.). Vhodné chrániace skupiny zahŕňujú terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2-nitrobenzyl a pod. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R¹ je piperidín-4-ylkarbonyl môže existovať ako nechránený derivát, tak aj chránený derivát, napríklad kde R¹ je 1-terc-butoxykarbonylpiperidín-4-ylkarbonyl a ako nechránené, tak chránené deriváty spadajú do rozsahu vynálezu.

„Heterocykloalkylén“ znamená cykloalkylén ako je definovaný v tejto prihláške s tým, že jeden alebo viac kruhových atómov kruhu je nahradených heteroatómovou časťou, vybranou z -N:, -NR-, -O-, -S- alebo -S(O)₂, kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl. Napríklad v prípade, keď R⁴ a R⁴ tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané hetero(C₃₋₈)cykloalkylén zahrnuje, nie však s obmedzením, nasledujúce:



kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo chrániaca skupina a R² má význam definovaný v podstate vynálezu.

„Heteropolyckloaryl“ znamená polycykloaryl ako je definovaný v tomto opise s tým, že jeden alebo viac indikovaných cyklických atómov kruhu je nahradený heteroatómovou časťou, vybranou z -N:, -NR-, -O-, -S- alebo -S(O)₂, kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo akýkoľvek ich karbocyklický ketónový, tioketónový alebo iminoketónový derivát (napríklad hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl zahrnuje 3,4-dihydro-2H-chinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinolinyl, 3,4-dihydro-2H-[1,8]naftyridinyl, morfolinylpyridyl, piperidinylfenyl, 1,2,3,4-hexahydro-[2,2']bipyridinyl, 2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-chinazolinyl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazinyl a pod.).

„Heteroatómová časť“ zahrnuje -N:, -NR-, -O-, -S- alebo -S(O)₂, kde R je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo chrániaca skupina.

„Hydroxy“ alebo „hydroxyskupina“ znamená skupinu -OH. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu, obsahujúce hydroxylové skupiny zahrnujú tiež ich chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny pre hydroxylové časti zahrnujú benzyl a pod. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R⁹ obsahuje hydroxylovú časť, existuje ako nechránený

alebo chránený derivát, napríklad keď R^9 je benzyloxybenzyl a ako nechránené, tak chránené deriváty spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

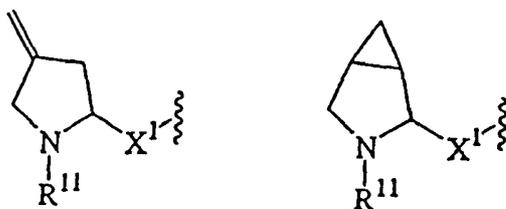
„Iminoketónový derivát“ znamená derivát obsahujúci časť $-C(NR)-$, kde R je vodík alebo (C_{1-3}) alkyl.

„Izoméry“ znamená zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré majú rovnaký molekulový vzorec, ktorý sa líši povahou alebo usporiadaním väzby svojich atómov alebo usporiadaním atómov v priestore. Izoméry, ktoré sa líšia usporiadaním svojich atómov v priestore, sa nazývajú „stereoizoméry“. Stereoizoméry, ktoré nie sú zrkadlovým obrazom navzájom sa nazývajú „diastereoméry“ a stereoisoméry, ktoré sú neprekrývajúcimi sa zrkadlovými obrazmi sa nazývajú „enantioméry“ alebo niekedy „optické izoméry“. Atóm uhlíka, viazaný k štyrom nerovnakým substituentom sa nazýva „chirálné centrum“. Zlúčenina s jedným chirálnym centrom má dve enantioméne formy opačnej chiralita a nazýva sa racemická zmes. Zlúčenina, ktorá má viac chirálnych centier má 2^{n-1} enantiomérnych párov, kde n je počet chirálnych centier. Zlúčenina s viac ako jedným chirálnym centrom môže existovať alebo ako individuálny diastereomér alebo zmes diastereomérov, nazývaná „diastereoména zmes“. Ak je prítomné jedno chirálne centrum, stereoizomér môže byť charakterizovaný absolútnou konfiguráciou tohto chirálneho centra. Absolútna konfigurácia sa týka usporiadania substituentov pripojených k chirálnemu centru. Enantioméry sú charakterizované absolútnou konfiguráciou ich chirálnych centier a sú opísané R- a S-sekvenčnými pravidlami, podľa Cahn, Ingolda a Preloga. Konvencia pre stereochemickú nomenklatúru, spôsoby stanovenia stereochemie a delenie stereoizomérov sú veľmi dobre známe v stave techniky (napríklad pozri „Advanced Organic Chemistry“, 3.vydanie, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985). Je potrebné vziať do úvahy, že názvy a zobrazenia

použité v predkladanej prihláške k opisu zlúčenín všeobecného vzorca I je nutné chápať tak, že zahrnujú všetky možné stereoizoméry. Tak napr. názov 1-(1-kyano-1-metylkarbamoyl)-3-metyl-butylkarbamát znamená, že zahrnuje 1S-(1-kyano-1-metylkarbamoyl)-3-metyl-butylkarbamát a 1R-(1-kyano-1-metylkarbamoyl)-3-metylbutylkarbamát a akúkoľvek zmes, racemickú alebo inú.

„Ketónový derivát“ znamená derivát obsahujúci časť $-C(O)-$.

„Metylén“ znamená dvojmocnú skupinu $-CH_2-$ alebo $CH_2:$, kde jej voľné väzby môžu byť pripojené k rôznym alebo rovnakým atómom. Napríklad v prípade, že R^9 spoločne s R^7 tvorí trimetylénovú skupinu substituovanú metylénom, zahrnuje nasledujúce:



kde X^1 a R^{11} majú význam uvedený v podstate vynálezu a môžu byť uvádzané ako 2,2-metylén, resp. 1,2-metylén.

„Nitro“ alebo „nitroskupina“ znamená skupinu $-NO_2$.

„Prípadný“ alebo „prípadne“ znamená, že sa nasledovne opísaný prípad alebo okolnosť môže alebo nemusí vyskytovať a že popis zahrnuje situácie, kedy sa prípad alebo okolnosť vyskytuje a prípad, kedy sa nevyskytuje. Napríklad fráza „akýkoľvek z 1 až 3 kruhových atómov akéhokoľvek aromatického kruhu s vhodnými väzbami, ktorý zahrnuje R^6 je prípadne nezávisle substituovaný“ znamená, že aromatický kruh, na ktorý je odkaz, môže alebo nemusí byť substituovaný, aby spadal do rozsahu vynálezu.

„N-oxidové deriváty“ znamená deriváty zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej sú atómy dusíka v oxidovanom stave (napríklad O-N) a ktoré vykazujú požadovanú farmakologickú aktivitu.

„Oxo“ alebo „oxoskupina“ znamená skupinu: O.

„Patológia“ choroby znamená základnú povahu, príčinu a vývoj choroby a tiež štruktúrne a funkčné zmeny, ku ktorým dochádza v priebehu postupu choroby.

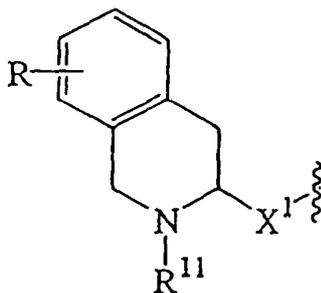
„Farmaceuticky prijateľný“ znamená, že je užitočný pri príprave farmaceutického prostriedku, je všeobecne bezpečný, netoxický a nie je biologicky ani ináč nežiaduci a že je veterinárne použiteľný a tiež vhodný na farmaceutické použitie pre ľudí.

„Farmaceuticky prijateľné soli“ znamenajú soli zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré sú farmaceuticky prijateľné ako je definované hore, a ktoré vykazujú požadovanú farmakologickú aktivitu. Také soli zahŕňujú adičné soli vytvorené s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobne; alebo s organickými kyselinami ako je kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina hexánová, kyselina heptánová, kyselina cyklopentanpropiónová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina mliečna, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina o-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina škoricová, kyselina mandľová, kyselina metánsulfonová, kyselina etánsulfonová, kyselina 1,2-etándisulfonová, kyselina 2-hydroxyetánsulfonová, kyselina benzénsulfonová, kyselina p-chlorbenzénsulfonová, kyselina 2-naftalénsulfonová, kyselina p-toluénsulfonová, kyselina gáforsulfonová, kyselina 4-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboxylová, kyselina glukohoptónová, kyselina 4,4'-metylénbis(3-hydroxy-2-en-1-karboxylová), kyselina 3-fenylpropiónová, kyselina trimetyloctová, kyselina terc-butylloctová, kyselina laurylsulfonová, kyselina glukonová, kyselina glutamová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina

salicylová, kyselina stearová, kyselina mukonová a podobne.

Farmaceuticky prijateľné soli tiež zahrnujú bázické adičné soli, ktoré môžu vznikajúť, keď sú prítomné kyslé protóny schopné reagovať s anorganickými alebo organickými bázami. Akceptovateľné anorganické bázy zahrnujú hydroxid sodný, uhličitan sodný, hydroxid draselný, hydroxid amónny, hydroxid hlinitý a hydroxid vápenatý. Akceptovateľné organické bázy zahrnujú etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, trometamín, N-metylglukamín a podobne.

„Fenylén-1,2-dimetylén“ znamená dvojmocnú skupinu $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$, v ktorej sú metylénové časti viazané v 1- a 2-polohe fenylénovej časti. Napríklad skupina všeobecného vzorca (a), kde R^9 tvorí s R^7 prípadne substituovaný fenylén-1,2-dimetylén je zobrazený nasledujúcim vzorcom:



kde R je prípadne hydroxy alebo (C_1-4) alkylová skupina a X^1 a R^{11} majú význam uvedený v podstate vynálezu.

„Polycykloaryl“ znamená bicyklickú kruhovú štruktúru (priamo viazanú jednoduchou väzbou alebo kondenzovanou) obsahujúci určený počet atómov kruhu, kde aspoň jeden, nie však všetky z kondenzovaných kruhov tvoriacich radikál je aromatický a ich akýkoľvek karbocyklický ketónový, tioketónový alebo iminoketónový derivát (napríklad (C_9-12) polyakroyl zahrnuje indanyl, indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, 1,2-dihydronaftalenyl, cyklohexylfenyl, fenylcyklohexyl, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl a podobne).

„Preliečivo“ znamená zlúčeninu, ktorá je premeniteľná in vivo metabolickými spôsobmi (napríklad hydrolýzou) na zlúčeninu všeobecného vzorca I. Napríklad ester zlúčeniny

všeobecného vzorca I obsahujúci hydroxyskupinu môže byť premenený hydrolýzou in vivo na východziu zlúčeninu. Alternatívne môže byť ester zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujúceho karboxylovú skupinu premenený hydrolýzou in vivo na východziu zlúčeninu. Vhodné estery zlúčenín všeobecného vzorca I obsahujúce hydroxyskupinu sú napríklad acetáty, citráty, laktáty, vinany, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, metylén-bis-hydroxynaftoáty, gentisáty, isetionáty, di-p-toluoyltartaráty, metansulfonáty, etansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty. Vhodné estery zlúčenín všeobecného vzorca I obsahujúce karboxylovú skupinu sú napríklad estery, ktoré opísal F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18 str. 379. Mimoriadne užitočná trieda esterov zlúčenín všeobecného vzorca I obsahujúca hydroxyskupinu môže byť vytvorená z kyslých častí vybraných z tých, ktoré opísal Bundgaard a kol., J.Med. Chem., 1989, 32, str. 2503-2507 a zahrnuje substituované (aminometyl)benzoáty, napríklad dialkylaminometylbenzoáty, kde môžu byť dve alkylové skupiny navzájom spojené a/alebo prerušené atómom kyslíka alebo prípadne substituovaným atómom dusíka, napríklad alkylovaným atómom dusíka, najmä (morfolinometyl)benzoáty, napríklad 3- alebo 4-(morfolinometyl)benzoáty a (4-alkylpiperazín-1-yl)benzoáty, napríklad 3- alebo 4-(4-alkylpiperazín-1-yl)benzoáty.

„Chránené deriváty“ znamená deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých je reaktívne miesto alebo sú reaktívne miesta blokované chrániacou skupinou. Chránené deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I sú užitočné pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ako samostatné môžu byť aktívne inhibítory cysteínproteázy. Prehľad vhodných chrániacich skupín je uvedený v T.W.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

„Terapeuticky účinné množstvo“ znamená množstvo, ktoré je

dostatočné na liečenie choroby živočícha.

„Tioketónový derivát“ znamená derivát obsahujúci časť -C(S)-.

„Liečba“ alebo „liečenie“ znamená podanie zlúčeniny podľa vynálezu a zahrnuje:

- (1) prevenciu choroby živočícha, ktorý môže mať dispozíciu pre chorobu, ale u neho sa ešte nevyskytla alebo neprejavila patológia alebo symptomatológia choroby.
- (2) inhibíciu choroby živočícha, u ktorého sa vyskytla alebo prejavila patológia alebo symptomatológia choroby (t.j. zabránenie ďalšieho rozvoja patológie a/alebo symptomatológie), alebo
- (3) zmiernenie choroby živočícha, u ktorého došlo k výskytu alebo prejavu patológie alebo symptomatológie choroby (t.j. zvrátenie patológie a/alebo symptomatológie).

„Ureido znamená skupinu $-NHC(O)NH_2$. Pokiaľ nie je uvedené ináč, zlúčeniny podľa vynálezu obsahujúce ureidové časti zahrnujú ich chránené deriváty. Vhodné chrániace skupiny pre ureidové časti zahrnujú acetyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl a podobne. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^9 obsahuje ureidovú časť môže ako nechránený alebo chránený derivát a obidva, ako nechránený, tak chránený derivát spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

Výhodné uskutočnenie:

Aj keď je v podstate vynálezu uvedená najširšia definícia vynálezu, niektoré aspekty predkladaného vynálezu sú výhodné. Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, v ktorých:

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca (a), kde vo všeobecnom vzorci (a):

X^1 je $-C(O)-$,
 R^5 znamená vodík alebo (C_{1-6}) alkyl, výhodne vodík,
 R^7 znamená vodík alebo metyl, výhodne vodík,
 R^9 znamená (i) (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný s $-OR^{14}$,
 $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$,
 $-NR^{15}C(O)R^{14}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^4R^{15}$, $-S(O)_2NR^4R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^4R^{15}$
alebo $-NR^{15}C(NR^{15})NR^4R^{15}$, kde R^{14} je (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero
 (C_{5-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo
hetero (C_{8-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6})
alkyl a kde v R^{14} uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový,
arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo
heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný
skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^3OR^{16}$,
 $-X^3SR^{16}$, $-X^3S(O)R^{16}$, $-X^3S(O)_2R^{16}$, $-X^3C(O)R^{16}$, $-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$,
 $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$,
 $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$,
kde X^3 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6})
alkyl a R^{17} je (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-10})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-10}) aryl (C_{0-6})
alkyl, (C_{9-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-10})
polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru,
ktorý zahŕňa (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-10})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-10}) aryl (C_{0-6})
alkyl, (C_{9-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-10})
polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a kde uvedený cykloalkylový,
heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový
alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný
skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^3OR^{16}$,
 $-X^3SR^{16}$, $-X^3S(O)R^{16}$, $-X^3S(O)_2R^{16}$, $-X^3C(O)R^{16}$, $-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$,
 $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$,
 $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^3 , R^{16} a R^{17}
majú význam uvedený hore; kde v R^9 môže byť akýkoľvek prítomný

aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X³NR¹²R¹², -X³NR¹²C(O)OR¹², -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X³OR¹², -X³SR¹², -X³C(O)OR¹², -X³C(O)NR¹²R¹², -X³S(O)₂NR¹²R¹², -X³P(O)(OR³)OR¹², -X³OP(O)(OR³)OR¹², -X³OC(O)R¹³, -X³NR¹²C(O)R¹³, -X³S(O)R¹³, -X³S(O)₂R¹³ a X³C(O)R¹³, kde X³ má význam uvedený hore, R¹² znamená pri každom výskyte nezávisle vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl, a R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl; a R¹¹ je -X⁴X⁵R¹⁸, kde X⁴ je -C(O)- alebo -S(O)₂-, X⁵ je väzba, -O- alebo -NR¹⁹-, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸ je (i) (C₁₋₁₀)alkyl alebo (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁹OR²⁴, -X⁹C(O)R²⁴, -X⁹C(O)OR²⁴, -X⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁵C(O)R²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)OR²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -X⁹NR²⁵C(NR²²⁵)NR²⁴R²⁵, kde X⁹ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R²⁴ je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v R¹¹ môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, -OR¹², -X³SR¹², -C(O)OR¹² a -X³NR¹²C(O)OR¹², kde X³ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén a R¹² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl.

Vo všeobecnom vzorci (a) R¹¹ znamená najmä -X⁴X⁵R¹⁸, kde X⁴ je -C(O)-, X⁵ je väzba a R¹⁸ je (ii) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero

(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii)fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-X^9OR^{24}$, $-X^9C(O)R^{24}$, $-X^9C(O)OR^{24}$, $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$, $-X^9NR^{24}R^{25}$, $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$, $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$, $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ alebo $-X^9NR^{25}C(NR^{225})NR^{24}R^{25}$, kde X^9 je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R^{24} je fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R^{25} je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v R^{11} môže byť akýkoľvek aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, $-OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ a $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, kde X^3 je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén a R^{12} je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl.

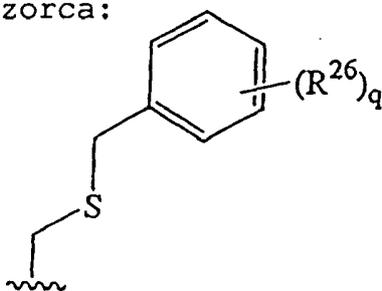
Vo všeobecnom vzorci (a) R^{11} znamená ešte výhodnejšie benzoyl, furylkarbonyl, fenyloxybenzoyl, pyridyltienylkarbonyl, benzoylbenzoyl, tienylkarbonyl, morfolinylnkarbonyl, fenylureidobenzoyl, cyklohexenylkarbonyl alebo (C₁₋₆)alkyl piperazinylnkarbonyl, kde v R^{11} prítomný akýkoľvek aromatický kruh môže byť substituovaný 1 až 2 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, terc-butoxykarbonylamino, terc-butoxykarbonylaminometyl, bróm, chlór, etoxy, fluór, hydroxy, metoxy a metylsulfanyl.

Vo všeobecnom vzorci (a) R^9 znamená najmä (i) (C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný s $-OR^{14}$ alebo $-SR^{14}$, kde R^{14} je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl, bifenylyl(C₀₋₆)alkyl alebo (C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) skupinu, vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl, bifenylyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₁₀)aryl(C₀₋₆)alkyl; kde v uvedenom R^9 môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$,

$-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$,
 $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OC(O)R^{13}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$,
 $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$ a $X^3C(O)R^{13}$, kde X^3 má význam uvedený hore,
 R^{12} znamená pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-3}) alkyl
alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-3}) alkyl
alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl.

Vo všeobecnom vzorci (a) R^9 výhodnejšie znamená
cyklohexylmetyl, kde uvedený cyklohexyl môže byť substituovaný
1 až 5 skupinami nezávisle vybranými z (C_{1-4}) alkylu, (C_{1-6})
alkylidénu alebo $-X^3OC(O)R^{13}$ alebo fenylmetylsulfanylmetyl
alebo fenylsulfanyletyl, kde uvedený fenyl môže byť
substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle vybranými zo súboru,
ktorý zahŕňa (C_{1-4}) alkyl, kyano, halo, halogénom
substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$ a $-C(O)OR^{12}$ kde R^{12}
je vodík, (C_{1-3}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl
a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl.

Vo všeobecnom vzorci (a) R^9 výhodnejšie znamená skupinu
nasledujúceho všeobecného vzorca:



kde q je 0 až 5 a R^{26} sa pri každom výskyte nezávisle vyberie
zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-4}) alkyl, kyano, halo, halogénom
substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom
substituovaný (C_{1-3}) alkyl.

Vo všeobecnom vzorci (a) R^9 výhodne znamená
benzylsulfanylmetyl, 2-brombenzylsulfanylmetyl,
2-chlorbenzylsulfanyl, 2-(2-chlorfenylsulfanyl)etyl,
cyklohexyl, 4-etylidényklohexyl, 2-jodbenzylsulfanylmetyl,
2-metylbenzylsulfanylmetyl, 3-metyl-3-
-trifluorkarboxycyklohexylmetyl, 4-metylencyklohexylmetyl
alebo 2-nitrobenzylsulfanylmetyl.

R^2 výhodne znamená vodík,

R^3 je výhodne vodík alebo (C_{1-4}) alkyl, najmä vodík alebo tvorí spoločne s R^4 a atómom uhlíka ku ktorému sú R^3 a R^4 viazané (C_{3-8}) cykloalkylom (napríklad cyklopropylén alebo cyklohexylén).

R^4 je výhodne vodík alebo tvorí spoločne s R^3 a atómom uhlíka, ku ktorému sú R^3 a R^4 viazané (C_{3-8}) cykloalkylom (napríklad cyklopropylén alebo cyklohexylén).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II špecificky zahrnujú tie zlúčeniny, kde R^9 znamená (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén a R^{14} je (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde v R^9 uvedený arylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{1-6}) alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4SR^{12}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II zahrnujú najmä tie zlúčeniny, kde R^9 znamená benzyl, benzyloxymetyl, benzylsulfanyletyl, benzylsulfanylmetyl, benzylsulfinylmetyl, indolylmetyl, naftylmetyl, fenyletyl, fenoxyetyl, fenylamino, pyridylmetyl, pyridylsulfanyletyl, fenylsulfanyletyl, tiazolyl alebo tienyl, kde v R^9 uvedený aromatický kruh môže byť substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{1-6}) alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4SR^{12}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl.

N-[3-(2-chlórfenylsulfanyl)-1R-kyánmetylkarbamoylpropyl]benzamid,
 N-[1R-kyánmetylkarbamoyl-2-(2-nitrobenzylsulfanyl)etyl]morfolín-
 -4-karboxamid,
 N-[1R-kyánmetylkarbamoyl-2-(2-metylsulfanyl)etyl]morfolino-4-
 -karboxamid; a
 N-[1R-kyánmetylkarbamoyl-2-(2-metylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid.

Farmakológia a využitie

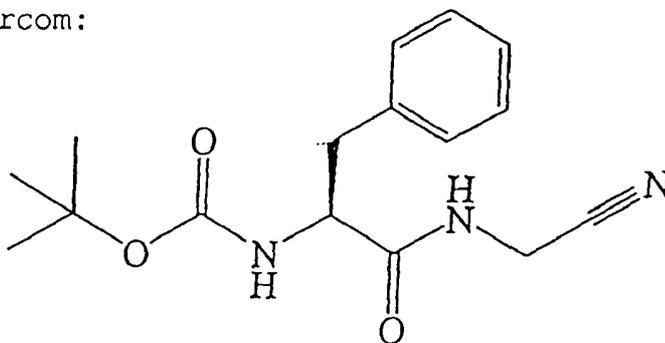
Zlúčeniny podľa vynálezu sú inhibítory cysteín proteázy, najmä zlúčeniny podľa vynálezu inhibujú aktivitu katepsínu B, L, K a/alebo S a ako také, sú užitočné na liečbu chorôb, v ktorých aktivita katepsínu B, L, K a/alebo S je jednou z príčin patológie a/alebo symptomatológie choroby. Napríklad sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné pri liečbe invázie nádorov a metastáz, najmä ako anti-angiogénne činidlá, reumatickej artritídy, osteoartritídy, pneumocystis carinii, akútnej pankreatitídy, zápalu priedušiek a chorôb kostí a kĺbov. Ďalej sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné pri liečbe chorôb resorpcie kostí, napríklad osteoporózy. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež užitočné pri liečbe autoimúnnych chorôb, pri liečbe začiatku diabetu, viacnásobnej sklerózy, prostého pemfigu, Gravesovej choroby, ťažkej myasténii, systemického lupus erytematodes, reumatickej artritídy a Hashimotovej tyroiditídy; alergických chorôb, zahŕňujúcich, nie však s obmedzením, astmu; a allogénne imúnne odozvy, zahŕňujúce, nie však s obmedzením, odmietnutie orgánových implantátov alebo tkanivových implantátov.

Inhibičná aktivita zlúčenín podľa vynálezu voči cysteín proteáze môže byť stanovená spôsobmi, ktoré sú odborníkom známe. Vhodné *in vitro* skúšky na meranie aktivity proteázy a jej inhibíciu testovanými zlúčeninami sú známe. Typicky sa pri skúške meria proteázou indukovaná hydrolýza peptidových substrátov. Podrobnosti skúšky na meranie inhibičnej aktivity

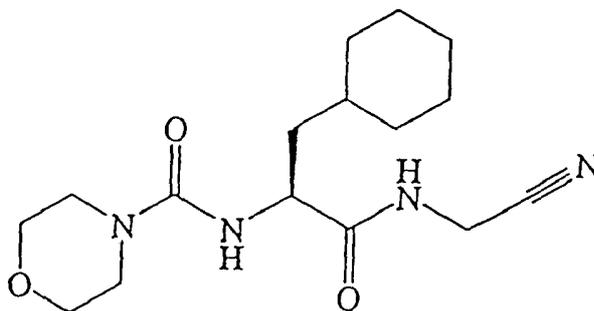
na proteázu sú uvedené v príkladoch 10, 11, 12 a 13 ďalej.

Nomenklatúra:

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich medziprodukty a východzie materiály, použité na ich prípravu sú nazvané podľa nomenklatúry IUPAC, v ktorej majú charakteristické skupiny znižujúcu sa prioritu pri citácii podľa nasledujúceho poradia: kyseliny, estery, amidy a amidiny. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^9 je benzyl a R^{11} je terc-butoxykarbonyl a R^2 , R^3 a R^4 sú vždy vodík, t.j. zlúčenina s nasledujúcim vzorcom:



sa nazýva terc-butyl 1S-kyanometylkarbamoyl-2-fenyletylkarbamát a zlúčenina vzorca I, kde R^1 je skupina vzorca (a), kde X^1 je karbonyl, R^5 a R^7 sú každé vodík, R^9 je cyklohexylmetyl a R^{11} je morfolín-4-ylkarbonyl a R^2 , R^3 a R^4 sú každý vodík, t.j. zlúčenina s nasledujúcim vzorcom:



sa nazýva N-(1S-kyánmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)morfolín-4-karboxamid.

Podanie a farmaceutické prostriedky:

Všeobecne, zlúčeniny vzorca I budú podávané v terapeutickom

množstve akýmkoľvek bežným a akceptovateľným spôsobom podania známym v stave techniky, alebo jednotlivo, alebo v kombinácii s iným terapeutickým činidlom. Terapeuticky účinné množstvo sa môže veľmi líšiť v závislosti na vážnosti choroby, veku a relatívnom zdravotnom stave subjektu, účinnosti použitej zlúčeniny a ostatných faktoroch. Napríklad terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I môže byť v rozsahu 0,1 mikrogramov na kilogram telesnej hmotnosti ($\mu\text{g}/\text{kg}$) denne až 10 miligramov na kg telesnej hmotnosti denne (mg/kg), bežne 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{deň}$ až 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$, tak terapeuticky účinné množstvo na 80 kg ľudského pacienta môže byť v rozsahu 10 $\mu\text{g}/\text{deň}$ až 100 $\text{mg}/\text{deň}$, bežne 0,1 $\text{mg}/\text{deň}$ až 10 $\text{mg}/\text{deň}$. Všeobecne môže odborník na základe svojich vedomostí a opisu tejto prihlášky stanoviť terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I na liečbu uvedenej choroby.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť podávané vo forme farmaceutického prostriedku jednou z nasledujúcich ciest: orálnou, systemickou (napríklad transdermálnou, intranasálnou alebo čípkami) alebo parenterálnou (napríklad intramuskulárnou, intravenóznou alebo subkutánnou). Prostriedok môže byť vo forme tabletiiek, piluliek, kapsúl, v polopevnej forme, práškov, formulácií s usmerňovaným uvoľňovaním, roztokov, suspenzií, elixírov, aerosolov alebo v akejkoľvek vhodnej kompozícii a obsahuje, všeobecne, zlúčeninu všeobecného vzorca I v kombinácii s aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom. Prijateľné excipienty sú netoxické, uľahčujú podanie a nemajú nepriaznivý účinok na terapeutické pôsobenie aktívnej zložky.

Pevné terapeutické excipienty zahŕňujú škrob, celulózu, mastok, glukózu, laktózu, sacharózu, želatínu, slad, ryžu, múku, kriedu, silikagél, stearát horečnatý, stearát sodný, glycerolmonostearát, chlorid sodný, sušené odpenené mlieko a podobne. Kvapalné a polopevné excipienty sa môžu vybrať

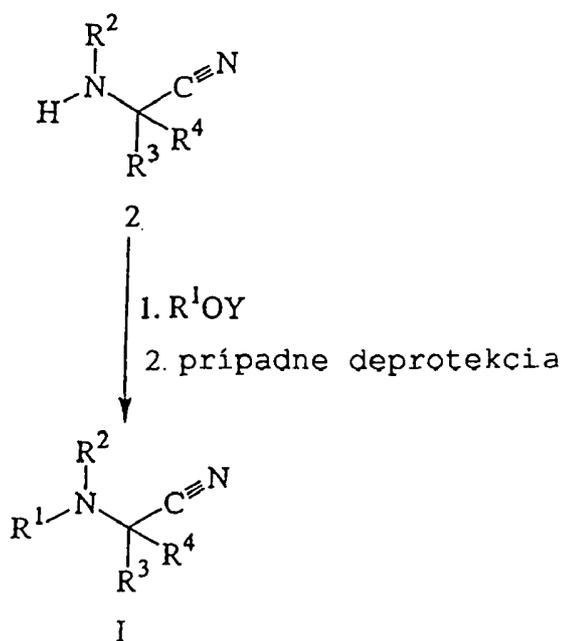
z vody, etanolu, glycerolu, propylénglykolu a rôznych olejov, vrátane ropy, živočíšneho, rastlinného alebo syntetického pôvodu (napríklad arašidový olej, sójový olej, minerálny olej, sezamový olej, atď.). Výhodné kvapalné nosiče, najmä pre injektovateľné roztoky, zahrnujú vodu, fyziologický roztok, vodnú dextrózu a glykoly.

Množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I v prostriedku sa môže líšiť vo veľkom rozsahu v závislosti od typu formulácie, veľkosti jednotkovej dávky, druhu excipientu a ostatných faktoroch, ktoré sú odborníkom známe. Všeobecne bude prostriedok na liečenie obsahovať od 0,01% hmotn. do 10% hmotn., výhodne 0,3% hmotn. až 1% hmotn. aktívnej zložky, pričom zvyšok bude excipient alebo excipienty. Výhodne sa farmaceutický prostriedok bude podávať ako jednotková dávková forma na kontinuálnu liečbu alebo v jednotkovej dávkovej forme podľa ľubovôle, kde je zmiernenie symptómov špecificky požadované. Reprezentatívne farmaceutické formulácie obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I sú opísané v príklade 15.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I:

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť postupom, uvedeným v nasledujúcej schéme 1:

Schéma 1:



kde Y je vodík alebo aktivačná skupina (napríklad 2,5-dioxopyrolidín-1-yl (NBS) a pod.) a každé R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú význam uvedený v podstate vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca 2 alebo jej chráneneho derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1OY , alebo jej chráneným derivátom a prípadným odstránením chrániacej skupiny. Reakcia sa vykonáva za prítomnosti vhodného katalyzátora (napríklad trietylamínu) a vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad v acetonitrile, N,N-dimetylformamide (DMF), metylénchloride, alebo v ich akékoľvek vhodnej kombinácii) pri teplote 10 až 30° C, výhodne pri okolo 25° C a pre celkový priebeh je potrebné 24 až 30 hodín. Ak je Y vodík, reakcia sa môže vykonať za prítomnosti vhodného kopulačného činidla (napríklad benzotriazol-1-yloxytrispyrolidinohexafosfonium hexafluórfosforečnanu (PyBOP®), 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochlorid (EDC), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexfluórfosforečnan (HBTU), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) alebo podobne) a bázy (napríklad N,N-diizopropyletylamínu, trietylamínu alebo podobne) a na úplný priebeh je potrebných 2 až 15 hodín. Alternatívne, ak Y je vodík, reakcia sa môže vykonať spracovaním zlúčeniny všeobecného vzorca R^1OH s N-metylmorfolínom a izobutylchlórformiátom vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad THF alebo podobne) pri teplote medzi 0 a 5° C počas 30 minút až jednej hodiny a potom zavedením zlúčeniny všeobecného vzorca 2 do reakčnej zmesi a uskutočnením reakcie počas 12 až 15 hodín.

Odstránenie chrániacej skupiny sa môže vykonať akýmkoľvek spôsobom, ktorý odstráni chrániacu skupinu a poskytne požadovaný produkt s prijateľným výťažkom.

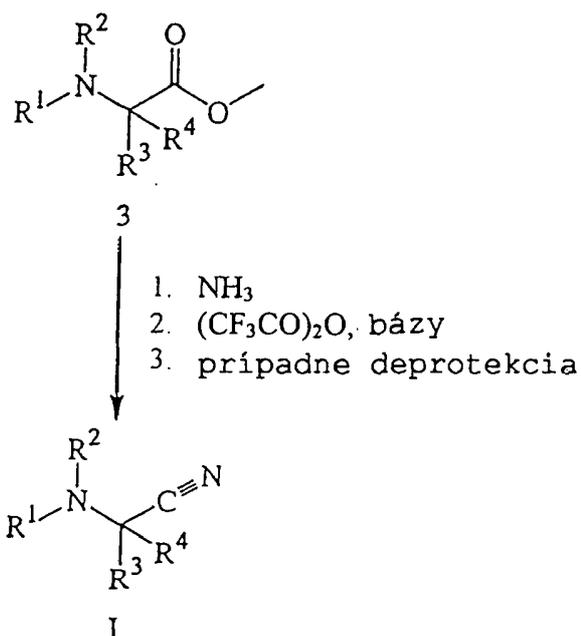
Podrobný opis techník aplikovateľných na vytvorenie chrániacich skupín a na ich odstránenie možno nájsť v T.W.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John

Wiley & Sons, Inc. 1981. Podrobný opis zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa schémy 1 je uvedený v príkladoch 4, 5, 6 a 8 ďalej.

Alternatívne možno zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca 2 so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1 -SS, kde SS je vhodný pevný nosič (napríklad tiofenolová živica alebo podobne). Reakcia sa môže vykonať za prítomnosti vhodného acylačného katalyzátora (napríklad 4-dimethylaminopyridín alebo podobne) a vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad suchom pyrimidíne alebo podobne) a pre úplný priebeh vyžaduje 60 až 70 hodín.

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa môže pripraviť postupom, uvedeným v nasledujúcej reakčnej schéme 2:

Schéma 2:



kde R^1, R^2, R^3 a R^4 majú význam uvedený v podstate vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť tak, že sa pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca 3 alebo na jej chránený derivát amoniakom na poskytnutie zodpovedajúceho amidu, potom amid reaguje s vhodným dehydratačným činidlom (napríklad anhydridom kyseliny trifluoroctovej, kyanurchloridom,

tionylchloridom, fosfonylchloridom a podobne) a potom nasleduje prípadné odstránenie chrániacej skupiny. Reakcia s amoniakom sa vykoná vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad metanole) a pri teplote medzi 0 a 5° C a na úplný priebeh vyžaduje 6 až 10 dní. Reakcia s dehydratačným činidlom sa vykoná za prítomnosti vhodnej bázy (napríklad trietylamínu) a vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad tetrahydrofurane (THF) a podobne) pri teplote medzi 0 a 50° C a na úplný priebeh vyžaduje 1 až 2 hodiny. Podrobný opis prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa schémy 2 je uvedený v príkladoch 7 a 8 ďalej.

Ďalšie spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I:

Zlúčenina všeobecného vzorca I sa môže pripraviť ako farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou, reakciou voľnej bázovej formy zlúčeniny s farmaceuticky prijateľnou anorganickou alebo organickou kyselinou. Alternatívne, farmaceuticky prijateľná adičná soľ so bázou zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môže pripraviť reakciou voľnej kyslej formy zlúčeniny s farmaceuticky prijateľnou anorganickou alebo organickou bázou. Anorganické a organické kyseliny a bázy vhodné na prípravu farmaceuticky prijateľných solí zlúčenín všeobecného vzorca I sú opísané v tejto prihláške. Alternatívne, zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme solí sa môžu pripraviť pri použití solí východných materiálov alebo medziproduktov.

Voľné kyseliny alebo voľné bázy zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich adičných solí s bázou alebo s kyselinou. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca I vo forme kyslej adičnej soli sa môže konvertovať na zodpovedajúcu voľnú bazu spracovaním s vhodnou bázou (napríklad roztok hydroxidu amónneho, hydroxidu sodného atď.). Zlúčenina všeobecného vzorca I vo forme adičnej soli s bázou sa môže premeniť na zodpovedajúcu voľnú kyselinu pôsobením vhodnej kyseliny (napríklad kyseliny chlorovodíkovej, atď.).

N-oxidy zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť metódami, ktoré sú odborníkovi známe. Napríklad N-oxidy sa môžu pripraviť tak, že sa pôsobí na neoxidovanú formu zlúčeniny všeobecného vzorca I s oxidačným činidlom (napríklad kyselinou trifluoroctovou, permaleínovou, perbenzoovou, peroctovou, metachlórperoxybenzoovou a pod.) vo vhodnom inertnom organickom rozpúšťadle (napríklad halogenovanom uhľovodíku, ako je metylénchlorid) pri teplote okolo 0° C. Alternatívne, N-oxidy zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť z N-oxidu vhodného východzieho materiálu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I v neoxidovanej forme sa môžu pripraviť z N-oxidov zlúčenín všeobecného vzorca I pôsobením redukčného činidla (napríklad síry, oxidu siričitého, trifenylfosfínu, lítiumborohydridu, borohydridu sodného, chloridu fosforitého, bromidu fosforitého, atď.) vo vhodnom inertnom organickom rozpúšťadle (napríklad acetonitrile, etanole, vodnom dioxane, a pod.) pri teplote 0 až 80° C.

Deriváty preliečiv zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť metódami, ktoré sú odborníkovi známe (napríklad ďalšie podrobnosti pozri Saulnier a kol. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 4:1985). Napríklad vhodné preliečivá sa môžu pripraviť reakciou nederivatizovanej zlúčeniny všeobecného vzorca I s vhodným karbamylačným činidlom (napríklad 1,1-acyloxyalkylkarbonchloridatom, paranitrofenylkarbonatom, atď.).

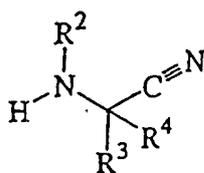
Chránené deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú odborníkovi známe. Podrobný popis techník aplikovateľných pre tvorbu chrániacich skupín a k ich odstráneniu možno nájsť v T.W.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť ako individuálne stereoizoméry reakciou racemickej zmesi zlúčeniny

s opticky aktívnym štiepiacim činidlom počas vzniku páru diastereomérených zlúčenín, oddelením diastereomérov a získaním opticky čistého enantioméru. Štiepenie enantiomérov sa môže vykonať pri použití kovaletných diastereomérených derivátov zlúčenín všeobecného vzorca I, výhodné sú disociovateľné komplexy (napríklad diastereomérne soli). Diastereoméry majú rozdielne fyzikálne vlastnosti (napríklad teplotu topenia, teplotu varu, rozpustnosť, reaktivitu), a môžu sa ľahko oddeliť využitím týchto rozdielností. Diastereoméry sa môžu oddeliť chrómatografiou alebo výhodne separačnými a štiepiacimi technikami, založenými na rozdieloch v rozpustnosti. Opticky čistý enantiómér sa potom získa spolu so štiepiacim činidlom akýmikoľvek spôsobmi, ktoré by nemali viesť k racemizácii. Podrobnejší opis techník použiteľných na štiepenie stereoizomérov zlúčenín z ich racemickej zmesi sa nachádza v Jean Jacques Andre Collet, Samuel H., Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Aspektom predkladaného vynálezu je postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorý zahŕňa:

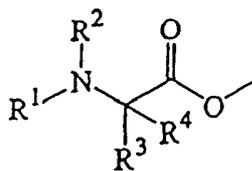
(A) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 2:



2

alebo jej chráneného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca R¹OY alebo jej chráneného derivátu, keď Y je vodík, alebo aktivačná skupina a každé R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený v podstate vynálezu; alebo

(B) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 3:

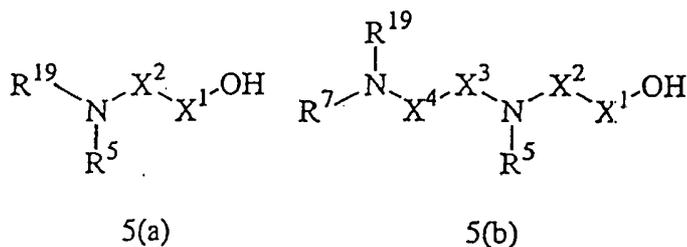


3

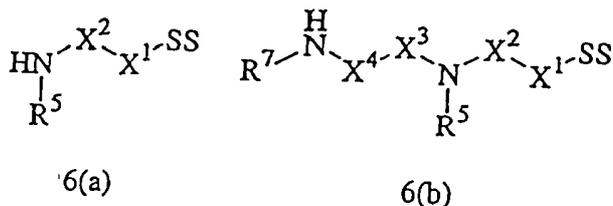
sa zlúčenina všeobecného vzorca 2 môže pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca 4 s anhydridom kyseliny trifluóroctovej. Odstránenie chrániacej skupiny sa môže vykonať akýmkoľvek spôsobom, ktorým sa odstraňujú chrániace skupiny a získa sa požadovaný produkt s prijateľným výťažkom. Podrobný opis prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 2 podľa horeuvedeného postupu je uvedený v príklade 1 ďalej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca 4 sa môžu pripraviť tak, že sa na zodpovedajúci alkanoylhalogenid pôsobí amoniakom. Táto reakcia sa vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad dichlórmetane, 5% vodnom uhličitanе sodnom a podobne, alebo v akejkoľvek ich vhodnej kombinácii) pri teplote 10 až 30° C a pre úplný priebeh vyžaduje 30 minút až hodinu. Alkanoylhalogenidové medziprodukty sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcej alkanovej kyseliny pôsobením tionylchloridu vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad dichlórmetane) pod atmosférou dusíka počas 30 minút až hodiny. Podrobný opis prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 2 podľa horeuvedených postupov je uvedený v príklade 1 ďalej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca R¹-SS sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca 5(a) alebo 5(b):



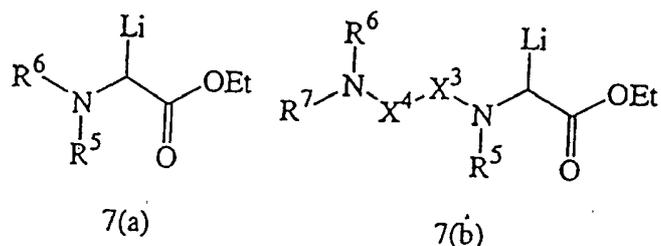
kde R¹⁹ je chrániaca skupina amínovej skupiny (napríklad terc-butoxykarbonyl, fluoren-9-ylmetoxykarbonyl alebo podobne) a každé X¹, X², X³, X⁵ a R⁷ majú význam uvedený pre vzorec I v podstate vynálezu, s vhodnou pevnou nosičovou živicom (napríklad Wangova (4-benzyloxybenzylalkohol) živica, tiofenolová živica alebo podobne) a odstránením chrániacej skupiny sa získa zlúčenina všeobecného vzorca 6(a) alebo 6(b):



kde SS je pevný nosič a potom reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca 6(a) alebo 6(b) so zlúčeninou všeobecného vzorca R⁶OH (napríklad kyselinou benzoovou, indol-5-karboxylovou kyselinou, metánsulfonovou kyselinou alebo podobne).

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca 5(a) alebo 5(b) a živinicou sa vykoná za prítomnosti vhodného kopulačného činidla (napríklad benzotriazol-1-yloxytrispyrolidinofosfonium hexafluórfosforečnanu (napríklad diizopropylkarbodiimidu (DIC), PyBOP®, EDC, HBTU, DCC alebo podobne) a acylačného katalyzátora (napríklad N,N-diizopropyletylamínu, trietylamínu, 4-dimetylamínopyridínu, 1-hydroxybenzotriazolhydrátu alebo podobne) vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad metylénchloride, DMF alebo podobne) a vyžaduje približne 3 až 20 hodín. Odstránenie chrániacej skupiny sa môže vykonať akýmkoľvek spôsobom, ktorým sa odstraňujú chrániace skupiny a získa sa požadovaný produkt s prijateľným výťažkom. Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca 6(a) a 6(b) sa môže vykonať vhodným kopulačným činidlom a acylačným katalyzátorom. Podrobný opis prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca R¹-SS podľa horeuvedených postupom je uvedený v príkladoch 2(A-C) a 4(A-C) ďalej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca R¹OH sa môžu pripraviť tak, že sa pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca R¹-SS vhodnou kyselinou (napríklad kyselinou trifluóroctovou alebo podobne) vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad metylénchloride alebo podobne). Alternatívne sa zlúčeniny všeobecného vzorca R¹OH, kde X¹ je -C(O)- a X² je -CHR⁹- môžu pripraviť alkyláciou organokovovej zlúčeniny všeobecného vzorca 7(a) alebo 7(b).



so zlúčeninou všeobecného vzorca R^9L , kde L je štiepiaca skupina a každé X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , R^7 a R^9 majú význam uvedený pre všeobecný vzorec I v podstate vynálezu a potom konverziou vzniknutého etylesteru na zodpovedajúcu kyselinu. Alkylácia sa vykoná vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad THF) pri teplote -78°C až 0°C a pre úplný priebeh vyžaduje 1 až 2 hodiny. Konverzia na kyselinu sa môže vykonať spracovaním esteru s hydroxidom lítnym počas približne 15 hodín. Organokovová zlúčenina vzniká spracovaním vhodnej organickej zlúčeniny vhodnou bázou (napríklad N,N-diizopropyletylamínom, trietylamínom a pod.) a n-butyllítium alebo terc-butyllítium pri teplote -80 až -70°C , výhodne pri teplote po dobu cca 30 minút až hodinu. Podrobný popis prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca $R^1\text{OH}$ podľa horeuvedených postupov je opísaný v príklade 3 ďalej.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Referenčný príklad 1

Lítium 2S-amino-3-cyklohexylpropionát

Roztok hydrochloridu metyl 2S-amino-3-cyklohexylpropionátu (8,03 mol, 1 ekv.) v dichlóretane (80 ml) a nasýtenom roztoku NaHCO_3 (80 ml) sa ochladí na 0°C a potom sa organická vrstva spracuje s roztokom 1,93 M fosgenu v toluéne (8,3 ml, 2 ekv.). Zmes sa mieša 10 minút a vodná fáza sa oddelí a extrahuje sa dichlórmétanom (3 x 27 ml). Spojené organické vrstvy sa sušia nad síranom sodným, filtrujú a koncentrujú sa. Časť zvyšku (767 μM , 1,0 ekv.) sa mieša pod atmosférou dusíka spoločne s morfolínom (767 μM , 1,0 ekv.) v suchom THF (1 ml) počas 12

hodín. Zmes sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (1 ml). Roztok sa premyje vodou (3 x 1 ml), suší sa nad síranom sodným a koncentruje sa. Zvyšok sa rozpustí v metanole (2 ml) a vo vode (37 μ l) a roztok sa spracuje monohydrátom hydroxidu lítneho (19 mg, 1,05 ekv.) a mieša sa 12 hodín. Potom sa upraví pH na 11 ďalším monohydrátom hydroxidu lítneho, zohrieva sa na 60° C počas 4 hodín a koncentruje sa vo vákuu a získa sa 2S-morfolín-4-ylkarbonylamino-3-cyklohexylpropionát lítny.

Postupom uvedeným v referenčnom príklade 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

2S-piperidín-1-ylkarbonylamino-3-cyklohexylpropionát lítny,

2S-(4-terc-butoxykarbonylpiperazín-1-ylkarbonylamino)-3-cyklohexylpropionát lítny,

2S-(4-benzylpiperazín-1-ylkarbonylamino)-3-cyklohexylpropionát lítny,

2S-(4-etoxykarbonylpiperazín-1-ylkarbonylamino)-3-cyklohexylpropionát lítny,

2S-(4-fur-2-ylkarbonylpiperazín-1-ylkarbonylamino)-3-cyklohexylpropionát lítny.

Referenčný príklad 2

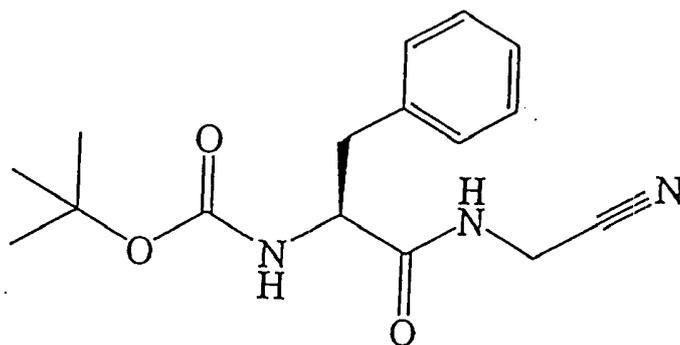
3-Cyklohexyl-2S-(3-metoxybenzyloxykarbonylamino)propionová kyselina

Zmes 2S-amino-3-cyklohexylpropionovej kyseliny (2,95 mol, 1,0 ekv.) a hydroxidu sodného (5,9 mol, 2 ekv.) v zmesi 1:1 THF/voda (14 ml) sa spracuje s 3-metoxybenzyloxyformylchloridom (2,95 ml, 1,0 ekviv.), mieša sa 3 hodiny a potom sa na ňu pôsobí N,N-dietyletyléndiamínom (2,95 mol, 1,9 ekv.). Zmes sa mieša približne 12 hodín, pH sa upraví na 2 pomocou 1 M kyseliny chlorovodíkovej (13 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 9). Extrakt sa premyje 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej

(6 ml), suší sa nad síranom sodným a koncentráciou sa získa 3-cyklohexyl-2S-(3-metoxybenzyloxykarbonylamino)propiónová kyselina ako žltý olej.

Príklad 1

terc-Butyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-fenyletylkarbamát (zlúčenina 1)



Zmes, ktorá sa skladá z kyseliny 2S-terc-butoxykarbonylamino-3-fenylpropiónovej (28,9 g, 0,109 mol), hydrochloridu aminoacetonitrilu (10,1 g, 0,109 mol), trietylamínu (61 ml, 0,436 mol), DMF (40 ml) a acetonitrilu (360 ml) sa 27 hodín mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa filtruje, koncentruje sa na objem 100 ml a vleje sa do ľadovej vody (1000 ml). Zmes sa mieša, pokiaľ sa nevytvorí zrazenina. Zrazenina sa zoberie, premyje sa vodou a suší sa. Suchý produkt sa rekryštalizuje z 55% zmesi etanol/voda (80 ml). Kryštály sa zoberú a rekryštalizujú sa z 65% zmesi etanol/voda (70 ml). Kryštály sa zoberú a sušia sa, s tak vznikne terc-butyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-fenyletylkarbamát (20,3 g, 0,067 mol) vo forme bielych ihličiek; ¹H NMR: δ 1,39 (s, 9H); δ 3,06 (d, 2H, J = 7 Hz), δ 4,08 (m, 2H), δ 4,34 (dd, 1H, J = 13,7 Hz); δ 4,97 (d, 1H, J = 8 Hz); δ 6,59 (m, 1H); δ 7,23 (m, 5H); ES-MS m/z 304 (MH⁺);

Rovnako ako v príklade 1 vznikajú nasledujúce zlúčeniny vzorca I: benzyl 5S-terc-butoxykarbonylamino-5-kyanmetylkarbamoylpentylkarbamát

(zlúčenina 2); $^1\text{H NMR}$: δ 1,37 (m, 15H); δ 1,63 (m, 1H); δ 1,78 (m, 1H); δ 3,14 (dd, 2H, $J = 13,6$ Hz); δ 4,07 (m, 2H); δ 5,06 (s, 2H); δ 5,42 (široké s, 1H); δ 7,32 (m, 5H); δ 7,48 (široké s, 1H); ES-MS m/z 419 (MH+);

cyklohexyl 3S-terc-butoxykarbonylamino-N-kyanmetylsukcinamát (zlúčenina 3); $^1\text{H NMR}$: δ 1,35 (m, 17H); δ 1,72 (m, 1H); δ 1,83 (m, 1H); δ 2,66 (dd, 1H, $J = 18,7$ Hz); δ 2,96 (dd, 1H, $J = 18,5$ Hz); δ 4,15 (dd, 2H, $J = 6,2$ Hz); δ 4,50 (m, 1H); δ 4,77 (m, 1H); δ 5,64 (široké s, 1H); δ 7,11 (široké s, 1H); ES-MS m/z 354 (MH+);

terc-butyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-formyl-1H-indol-3-yl) etylkarbamát (zlúčenina 4); $^1\text{H NMR}$: δ 1,44 (s, 9H); δ 3,23 (m, 2H); δ 4,08 (m, 2H); δ 4,46 (m, 1H); δ 4,95 (široké s, 1H); δ 7,38 (m, 4H); δ 7,62 (široké s, 1H); ES-MS m/z 371 (MH+);

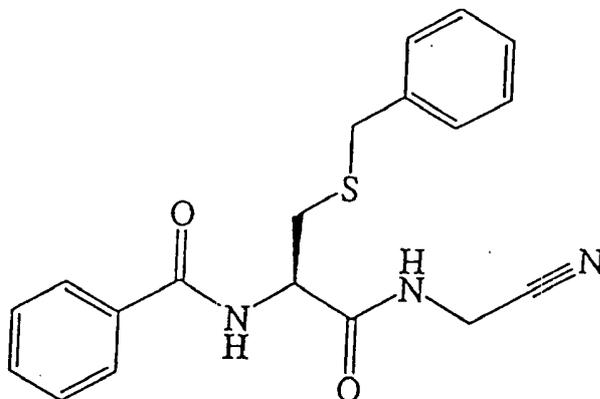
terc-butyl 2-(3-benzyloxymetyl-3H-imidazol-4-yl)-1S-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát (zlúčenina 5); $^1\text{H NMR}$: δ 1,39 (s, 9H); δ 3,09 (d, 2H, $J = 7$ Hz); δ 4,00 (d, 2H, $J = 6$ Hz); δ 4,42 (m, 1H); δ 4,45 (s, 2H); δ 5,29 (m, 2H); δ 5,58 (široké d, 1H, $J = 8$ Hz); δ 6,79 (s, 1H); δ 7,29 (m, 1H); δ 7,49 (s, 1H); δ 7,93 (široké s); ES-MS m/z 414 (MH+);

terc-butyl 2-(4-benzyloxyfenyl)-1S-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát (zlúčenina 6); $^1\text{H NMR}$: δ 1,40 (s, 9H); δ 3,01 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 4,07 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 4,29 (m, 1H); δ 4,90 (široké s, 1H); δ 5,02 (s, 2H); δ 6,40 (široké s, 1H); δ 6,92 (d, 2H, $J = 8$ Hz); δ 7,09 (d, 2H, $J = 8$ Hz); δ 7,37 (m, 5H); ES-MS m/z 410 (MH+); a

terc-butyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamát (zlúčenina 7); $^1\text{H NMR}$: δ 0,94 (m, 2H); δ 1,20 (m, 3H); δ 1,44 (m, 11H); δ 1,71 (m, 6H); δ 4,15 (m, 2H); δ 4,30 (m, 1H); δ 4,87 (široké s, 1H); δ 7,04 (široké s); ES-MS m/z 210 (M-BuCO₂).

Príklad 2

N-(2-Benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid
(zlučienina 8)



Zmes obsahujúca kyselinu 2R-benzoylamino-3-benzylsulfanylpropiónovú (0,508 g, 1,61 mol), hydrochlorid aminoacetonitrilu (0,149 g, 1,61 mol), PyBOP® (0,838 g, 1,61 mol), N,N-diizopropyletylamín (0,84 ml, 4,83 mol) a DMF (10 ml) sa 2,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa koncentruje a zvyšok sa preniesie do dichlórmetanu. Dichlórmetanová zmes sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vodným hydrogenuhličitanom sodným, suší sa (MgSO₄), filtruje sa a koncentruje sa. Produkt sa čistí od zvyšku chromatografií na silikagéli pri použití 5% metanolu v dichlórmetane a tak sa získa N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (541 mg, 1,53 mol) vo forme oleja. MS: m/e 353,8 (teoreticky 353,1); Protónové NMR spektrum (DMSO-d₆): δ 8,85 (t, 1H); δ 8,75 (d, 1H); δ 7,99 (d, 2H); 7,5 (m, 3H); δ 7,3 (m, 5H); δ 4,7 (m, 1H); δ 4,15 (d, 2H); δ 3,75 (s, 2H); δ 2,8 (m, 2H) ppm.

Rovnako ako v príklade 2 vznikajú nasledujúce zlučieniny vzorca I: N-[1R-kyanmetylkarbamoyletyl-2-(4-metylbenzyltioetyl)]benzamid (zlučienina 9); MS: m/e 367,9 (teoreticky 367,1); NMR spektrum (DMSO-d₆): δ 8,82 (t, 1H); δ 8,69 (d, 1H); δ 7,88 (d, 2H); δ 7,5 (m, 3H); δ 7,16 (d, 2H); δ 7,08 (d, 2H); δ 4,7 (m, 1H); δ 4,2 (d, 2H); δ 3,7 (s, 2H); δ 2,75 (m, 2H); δ 2,1 (s, 3H) ppm.

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl)-2-(4-metoxybenzyltioetyl)]benzamid (zlúčenina 10); MS: m/e 383,9 (teoreticky 383,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,8 (t, 1H); δ 8,65 (d, 1H); δ 7,5 (m, 3H); δ 7,25 (d, 2H); δ 6,8 (d, 2H); δ 4,7 (m, 1H); δ 4,2 (d, 2H); δ 3,7 (s, 3H); δ 3,3 (s, 2H); δ 2,8 (m, 2H) ppm.

N-[2-benzyloxy-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid (zlúčenina 11), MS: m/e 337,8 (teoreticky 337,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,82 (t, 1H); δ 8,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 7 Hz, 2H); δ 7,5 (m, 3H); δ 4,8 (m, 1H); δ 4,54 (s, 2H); δ 4,17 (d, 2H); δ 3,7 (m, 2H) ppm.

benzyl 1-kyanmetylkarbamoyl-3-metyltiopropylkarbamát (zlúčenina 12); MS: m/e 321,8 (teoreticky 321,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,7 (t, 1H); δ 7,6 (d, 1H); δ 7,3 (m, 5H); δ 5,0 (q, 2H); δ 4,1 (m, 3H); δ 3,3 (d, 2H); δ 2,4 (m, 2H); δ 1,9 (s, 3H) ppm.

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-3-metyltiopropyl]benzamid (zlúčenina 13); MS: m/e 291,7 (teoreticky 291,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,7 (t, J = 5,6 Hz, 1H); δ 8,6 (d, J = 7,7 Hz, 1H); δ 7,9 (m, 2H); δ 7,5 (m, 3H); δ 4,5 (m, 1H); δ 4,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H); δ 2,5 (m, 2H); δ 2,03 (s, 3H); δ 2,0 (m, 2H) ppm.

benzyl 2-benzyltio-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát (zlúčenina 14); MS: m/e 383,8 (teoreticky 383,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,8 (t, 1H); δ 7,8 (d, 1H); δ 7,4 (m, 10H); δ 5,1 (q, 2H); δ 4,1 (m, 1H); δ 4,2 (s, 2H); δ 3,8 (s, 2H); δ 2,8 (m, 1H); δ 2,6 (m, 1H) ppm.

metyl 4-benzyloxykarbonylamino-4S-kyanmetylkarbamoyletylbutyrát (zlúčenina 15); MS: m/e 333,6 (teoreticky 333,1); NMR spektrum (DMSO-d₆); δ 8,7 (t, 1H); δ 7,7 (d, 1H); δ 7,4 (m, 5H); δ 5,0 (q, 2H); δ 4,0 (m, 1H); δ 3,55 (s, 3H); δ 3,3 (d, 2H); δ 2,3 (t, 2H); δ 1,8 (m, 2H) ppm.

terc-butyl 2-benzyloxy-1S-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát (zlúčenina 16); MS: m/e + Na 355,7 (teoreticky 355,1); NMR spektrum (DMSO-d₆);

δ 8,7 (t, 1H); δ 7,0 (d, 1H); δ 7,3 (m, 5H); δ 4,45 (s, 2H); δ 4,2 (m, 1H); δ 4,1 (d, 2H); δ 3,55 (m, 2H); δ 1,4 (s, 9H) ppm.

benzyl 2-benzyloxy-1S-kyanmetylkarbamoyletylkarbamat (zlúčenina 17); NMR spektrum (DMSO- d_6); δ 8,8 (1H); δ 7,7 (d, 1H); δ 7,4 (m, 10H); δ 5,0 (q, 2H); δ 4,5 (s, 2H); δ 4,3 (m, 1H); δ 4,1 (s, 2H); δ 3,6 (m, 2H) ppm.

N-(1-kyanmetylkarbamoylpent-3-ynyl)benzamid (zlúčenina 18);

MS: m/e 269,7 (teoreticky 269,1); NMR spektrum (DMSO- d_6); δ 8,8 (t, 1H); δ 8,65 (d, 1H); δ 7,9 (d, 2H); δ 7,5 (m, 3H); δ 4,5 (m, 1H); kyan δ 4,1 (d, 2H); δ 2,5 (m, 2H); δ 1,7 (s, 3H) ppm.

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-naftalén-1-yletyl)benzamid (zlúčenina 19); ^1H NMR: δ 3,45 (dd, 1H, $J = 14,9\text{Hz}$); δ 3,73 (dd, 1H, $J = 17,6\text{Hz}$); δ 3,90 (dd, 1H, $J = 19,6\text{Hz}$); δ 4,04 (dd, 1H, $J = 14,6\text{Hz}$); δ 4,98 (m, 1H); δ 6,67 (m, 1H); δ 6,93 (m, 1H); δ 7,46 (m, 9H); δ 7,74 δ 8,23 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 358 (MH+);

N-[2-(4-chlórfenyl)-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid

(zlúčenina 20); ^1H NMR: δ 3,19 (m, 2H); δ 3,96 (dd, 1H, $J = 19,4\text{Hz}$); δ 4,10 (dd, 1H, $J = 20,6\text{Hz}$); δ 4,98 (m, 1H); δ 6,79 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$); δ 7,07 (m, 2H); δ 7,22 (m, 2H); δ 7,43 (m, 4H); δ 7,69 (m, 1H); δ 8,08 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 342 (MH+);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl)-2-naftalén-2-yletylbenzamid

(zlúčenina 21); ^1H NMR: δ 3,29 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); δ 3,81 (dd, 2H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 3,98 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 5,09 (dd, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$); δ 6,74 (široké d, 1H, $J = 7\text{Hz}$); δ 7,37 (m, 6H); δ 7,68 (m, 6H); ES-MS m/z 358 (MH+);

N-[1-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-kyanfenyl)etyl]benzamid

(zlúčenina 22) ^1H NMR: δ 3,18 (dd, 1H, $J = 14,7\text{Hz}$); δ 3,30 (dd, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$); δ 4,03 (dd, 1H, $J = 17,6\text{Hz}$); δ 4,15 (dd, 1H, $J = 19,6\text{Hz}$); δ 4,93 (dd, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$); δ 6,81 (d, 1H, $J = 10\text{Hz}$); δ 7,30 (m, 2H); δ 7,43 (m, 3H); δ 7,55 (m, 2H); δ 7,67 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 333 (MH+);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-[4-(2,6-dichlórbenzyloxy)fenyl]etyl)benzamid (zlučenina 23); ^1H NMR: δ 3,15 (m, 2H); δ 4,08 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$); δ 4,84 (dd, 1H, $J = 16,7\text{Hz}$); δ 5,24 (m, 3H); δ 6,87 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); δ 6,98 (m, 4H); δ 7,18 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$); δ 7,32 (m, 4H); δ 7,78 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 482 (MH+);

cyklohexyl 4-benzoylamino-4S-kyanmetylkarbamoylbutyrát

(zlučenina 24); ^1H NMR: δ 1,37 (m, 5H); δ 1,53 (m, 2H); δ 1,68 (m, 2H); δ 1,83 (m, 1H); δ 2,17 (m, 2H); δ 2,42 (m, 1H); δ 2,66 (m, 1H); δ 4,15 (m, 2H); δ 4,68 (m, 2H); δ 7,47 (m, 3H); δ 7,79 (m, 2H); ES-MS m/z 372 (MH+);

N-[2-(4-benzoylfenyl)-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid

(zlučenina 25); ^1H NMR: δ 3,27 (m, 2H); δ 4,00 (dd, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$); δ 4,13 (m, 1H, $J = 17,6\text{Hz}$); δ 4,23 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$); δ 4,97 (dd, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$); δ 6,96 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$); δ 7,46 (m, 9H); δ 7,71 (m, 5H); ES-MS m/z 412 (MH+);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-fenyletyl)benzamid (zlučenina 26);

^1H NMR: δ 3,15 (dd, 1H, $J = 12,6\text{Hz}$); δ 3,25 (dd, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$); δ 4,08 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$); δ 4,84 (dd, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$); δ 6,68 (široké s, 1H); δ 7,29 (m, 5H); δ 7,41 (m, 2H); δ 7,53 (m, 1H); δ 7,67 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$); ES-MS m/z 308 (MH+);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)etyl]benzamid

(zlučenina 27); ^1H NMR: δ 3,25 (dd, 1H, $J = 16,8\text{Hz}$); δ 3,52 (dd, 1H, $J = 16,6\text{Hz}$); δ 3,95 (dd, 1H, $J = 18,4\text{Hz}$); δ 4,07 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 4,93 (m, 1H); δ 6,44 (široké s, 1H); δ 6,85 (d, 1H, $J = 5\text{Hz}$); δ 7,22 (m, 3H); δ 7,38 (m, 3H); δ 7,50 (m, 1H); δ 7,67 (m, 2H, $J = 8\text{Hz}$); δ 7,74 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); δ 8,18 (široké s, 1H); ES-MS m/z 347 (MH+);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-fluórfenyletyl)]benzamid

(zlučenina 28); ^1H NMR: δ 3,15 (m, 2H); δ 3,97 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 4,11 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 4,90 (dd, 1H, $J =$

15,8Hz); δ 6,95 (m, 3H); δ 7,20 (m, 2H); δ 7,46 (m, 3H); δ 7,68 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 326 (MH+);

N-[2-(2-chlórfenyl)-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid

(zlučenina 29); ^1H NMR: δ 3,34 (m, 2H); δ 4,04 (dd, 1H, $J = 16,6\text{Hz}$); δ 4,17 (dd, 1H, $J = 16,6\text{Hz}$); δ 4,93 (dd, 1H, $J = 16,6\text{Hz}$); δ 6,85 (m, 1H); δ 7,24 (m, 4H); δ 7,44 (m, 3H); δ 7,72 (m, 2H); ES-MS m/z 342 (MH+);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-metoxyfenyletyl)]benzamid

(zlučenina 30); ^1H NMR: δ 3,13 (m, 2H); δ 3,76 (m, 4H); δ 4,06 (dd, 1H, $J = 11,6\text{Hz}$); δ 4,80 (m, 1H); δ 6,83 (m, 4H); δ 7,16 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$); δ 7,46 (m, 2H); δ 7,66 (m, 2H); ES-MS m/z 338 (MH+);

N-[2-(4-benzyloxyfenyl)-1-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid

(zlučenina 31); ^1H NMR: δ 3,07 (m, 2H); δ 3,90 (m, 1H); δ 4,02 (m, 1H); δ 4,94 (s, 2H); δ 4,95 (m, 1H); δ 6,70 (m, 1H); δ 6,85 (m, 2H); δ 7,09 (m, 2H); δ 7,38 (m, 7H); δ 7,72 (m, 3H); ES-MS m/z 414 (MH+);

benzyl N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)izoftalamát

(zlučenina 32); ^1H NMR: δ 0,86 (m, 2H); δ 1,09 (m, 2H); δ 1,39 (m, 5H); δ 1,67 (m, 4H); δ 3,04 (m, 1H); δ 3,64 (m, 1H); δ 4,11 (m, 1H); δ 4,60 (m, 1H); δ 4,77 (m, 1H); δ 5,33 (s, 2H); δ 7,38 (m, 5H); δ 8,01 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$); δ 8,14 (m, 2H); δ 8,45 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$); ES-MS m/z 448 (MH+);

benzyl N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)tereftalamát

(zlučenina 33); ^1H NMR: δ 0,89 (m, 2H); δ 1,13 (m, 3H); δ 1,38 (m, 4H); δ 1,66 (m, 4H); δ 3,10 (m, 1H); δ 3,64 (m, 1H); δ 4,10 (m, 1H); δ 4,80 (dd, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$); δ 5,34 (d, 2H, $J = 2\text{Hz}$); δ 7,37 (m, 5H); δ 7,84 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); δ 8,03 (m, 2H); ES-MS m/z 448 (MH+);

N-[1-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-fluórfenyl)etyl]benzamid

(zlučenina 34); ^1H NMR: δ 3,23 (m, 2H); δ 4,06 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 4,15 (dd, 1H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 4,91 (dd, 1H, $J =$

15,8Hz); δ 7,01 (m, 2H); δ 7,23 (m, 1H); δ 7,41 (m, 2H); δ 7,52 (m, 2H); δ 7,68 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$); ES-MS m/z 326 (MH⁺);

N-(2-benzyltio-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-2-(3,5-dimetoxyfenyl) tiazol-4-karboxamid (zlúčenina 35); MS: Vypočítané 496; Nájdené $M + 1 = 497$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-(3,5-dimetoxyfenyl) tiazol-4-karboxamid (zlúčenina); MS: Vypočítané 465; Nájdené $M + 1 = 457$;

N-(1-kyanmetylkarbamoylpent-3-enyl)benzamid (zlúčenina 37); MS: m/e 271,8 (teoreticky 271,1); NMR spektrum (DMSO- d_6): δ 8,7 (t, 1H); δ 8,657 (d, 1H); δ 7,9 (d, 2H); δ 7,5 (m, 3H); δ 5,4 (m, 2H); δ 4,5 (m, 1H); δ 4,1 (d, 2H); δ 2,5 (m, 2H); δ 2,6 (d, 3H) ppm;

4-terc-butyl-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 38); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,02 (široké s, 1H); δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 7,43 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 7,05 (široké d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 4,79 (dd, 1H, $J = 15,1, 8,7\text{Hz}$); δ 4,10 (dd, 2H, $J = 19,9\text{Hz}, 5,6\text{Hz}$); δ 1,51-1,82 (m, 5H); δ 1,30 (s, 9H); δ 0,83-1,72 (m, 8H); EI MS ($M^+ = 369,9$);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl]pyrimidín-5-karboxamid (zlúčenina 39); ¹H NMR (CDCl₃): δ 9,33 (s, 1H); δ 8,77 (s, 1H); δ 8,56 (s, 1H); δ 8,14 (široké d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 7,30 (široké s, 1H); δ 4,69 (dd, 1H, $J = 14,9, 9,2\text{Hz}$); δ 4,15 (t, 2H, $J = 3,9\text{Hz}$); δ 0,76-2,30 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 315,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)naftalén-1-karboxamid (zlúčenina 40); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,19 (široké d, 1H, $J = 10,0\text{Hz}$); δ 7,81-7,96 (m, 3H); δ 7,47-7,62 (m, 3H); δ 7,35-7,44 (m, 1H); δ 6,69 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 4,90 (dd, 1H, $J = 15,4, 9,0$); δ 4,03 (d, 2H, $J = 4,9\text{Hz}$); δ 0,79-1,89 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 364,0$);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-fluórbenzamid (zlúčenina 41); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,70-7,83 (m, 2H); δ 7,43

(široké s, 1H); δ 7,11 (t, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 6,66 (široké d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 4,69 (dd, 1H, $J = 15,5, 9,4\text{Hz}$); δ 4,14 (dd, 2H, $J = 19,6, 8,4\text{Hz}$); δ 0,67-1,88 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 331,6$); N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-hydroxybenzamid (zlučenina 42); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 7,64 (d, 2H, $J = 9,0\text{Hz}$); δ 7,39 (široké s, 1H); δ 6,83 (d, 2H, $J = 9,5\text{Hz}$); δ 6,43 (široké d, 1H, $J = 11,2\text{Hz}$); δ 4,64 (dd, 1H, $J = 16,8, 5,6\text{Hz}$); δ 4,14 - 4,09 (m, 2H); δ 0,81-1,89 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 329,8$);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)naftalén-2-karboxamid (zlučenina 43); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 8,29 (s, 1H); δ 7,76-7,94 (m, 5H); δ 7,51-7,61 (m, 2H); δ 6,57 (široké d, 1H, $J = 19,6\text{Hz}$); δ 4,73 (dd, 1H, $J = 19,6, 11,2\text{Hz}$); δ 4,17 (dd, 2H, $J = 13,3, 8,4\text{Hz}$); δ 0,80-2,03 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 363,9$);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-trifluórmetylbzenamid (zlučenina 44); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 7,86-7,91 (m, 2H); δ 7,70 - 7,75 (m, 2H); δ 6,85 (široké s, 1H); δ 6,48 (široké d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); δ 4,65 (dd, 1H, $J = 19,6, 11,2\text{Hz}$); δ 4,09-4,20 (m, 2H); δ 0,86-1,74 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 381,9$);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-metoxybenzamid (zlučenina 45); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 7,70-7,73 (m, 3H); δ 6,94 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 6,29 (široké s, 1H); δ 4,57-4,69 (m, 1H); δ 4,08-4,17 (m, 2H); δ 3,85 (s, 3H); δ 0,78-1,73 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 343,9$);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-metylsulfonylaminopropionamid (zlučenina 46); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 7,05 (široké s, 1H); δ 5,29 (široké d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 4,12-4,20 (m, 1H); δ 3,44 (d, 2H, $J = 9,7\text{Hz}$); δ 3,01 (s, 3H); δ 0,81-1,92 (m, 13H);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)acetamid (zlučenina 47); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 7,51 (široké s, 1H); δ 6,15 (široké d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$); δ 4,49 (dd, 1H, $J = 17,8, 11,4\text{Hz}$); δ 4,11 (t,

2H, $J = 18,6\text{Hz}$); δ 2,02 (s, 3H); δ 0,72-1,80 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 251,6$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-fluórbenzamid
(zlučenina 48); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,19-7,55 (m, 5H); δ 6,72 (široké s, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 4,69 (dd, 1H, $J = 10,8, 3,8\text{Hz}$); δ 4,14 (dd, 2H, $J = 2,8, 15,7\text{Hz}$); δ 0,86-1,86 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 331,9$);

4-chlór-N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid
(zlučenina 49); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,78 (široké s, 1H); δ 8,58 (široké d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$); δ 7,85 (d, 2H, $J = 9,0\text{Hz}$); δ 7,48 (d, 2H, $J = 9,2\text{Hz}$); δ 4,64 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,1\text{Hz}$); δ 4,16 (dd, 2H, $J = 3,1, 6,1\text{Hz}$); δ 0,87-1,85 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 347,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-trifluórmetylbenzamid
(zlučenina 50); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,42-7,78 (m, 5H); δ 6,56 (široké d, 1H, $J = 9,0\text{Hz}$); δ 4,81 (dd, 1H, $J = 15,4, 9,2\text{Hz}$); δ 4,10 (t, 2H, $J = 5,7\text{Hz}$); δ 0,80-1,79 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 382,0$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-fluórbenzamid
(zlučenina 51); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00 (t, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); δ 7,64 (široké s, 1H); δ 7,50 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,5\text{Hz}$); δ 7,24-7,30 (m, 1H); δ 7,07-7,18 (m, 2H); δ 4,76 (dd, 1H, $J = 17,2, 8,2\text{Hz}$); δ 4,16 (dd, 2H, $J = 18,0, 6,2\text{Hz}$); δ 0,81-1,89 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 331,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-trifluórmetylbenzamid
(zlučenina 52); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01-8,02 (m, 6H); δ 4,75 (široké d, 1H, $J = 14,6\text{Hz}$); δ 4,14 (dd, 2H, $J = 6,0, 18,2\text{Hz}$); δ 0,78-1,90 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 398,0$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2,6-difluórbenzamid
(zlučenina 53); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,66 (široké s, 1H); δ 7,39 (t, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 6,95 (t, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 6,74 (široké

d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 4,85 (dd, 1H, $J = 14,9, 9,2\text{Hz}$); δ 0,86-1,87 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 349,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2,3-difluórbenzamid (zlučeninina 54); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,04 (dd, 1H, $J = 15,3, 8,7\text{Hz}$); δ 7,55 (široké s, 1H); δ 6,84-7,07 (m, 3H); δ 4,74 (dd, 1H, $J = 16,6, 7,9\text{Hz}$); δ 4,16 (dd, 2H, $J = 18,0, 5,9\text{Hz}$); δ 0,82-1,89 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 349,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2,5-difluórbenzamid (zlučeninina 55); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,69 (m, 1H); δ 7,37 (široké s, 1H); δ 7,08-7,27 (m, 3H); δ 4,71 (dd, 1H, $J = 15,1, 6,1\text{Hz}$); δ 4,16 (dd, 2H, $J = 18,0, 6,2\text{Hz}$); δ 0,84-1,90 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 350,1$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2,4-difluórbenzamid (zlučeninina 56); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (široké s, 1H); δ 7,65 (t, 1H); δ 7,14-7,36 (m, 3H); δ 4,79 (dd, 1H, $J = 14,9, 7,2\text{Hz}$); δ 4,15 (dd, 2H, $J = 18,2, 5,9\text{Hz}$); δ 0,80-1,81 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 349,9$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3,4-dimetoxybenzamid (zlučeninina 57); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,66 (široké s, 1H); δ 7,28-7,41 (m, 2H); δ 6,86 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$); δ 6,73 (široké d, 1H, $J = 7,9\text{Hz}$); δ 4,71 (dd, 1H, $J = 14,1, 8,4\text{Hz}$); δ 4,14 (dd, 2H, $J = 17,3, 5,9\text{Hz}$); δ 3,91 (s, 6H); δ 0,81-1,88 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 374$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3,5-dimetoxybenzamid (zlučeninina 58); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,41 (široké s, 1H); δ 6,88 (d, 2H, $J = 2,4\text{Hz}$); δ 6,59 (t, 2H, $J = 2,2\text{Hz}$); δ 4,67 (dd, 1H, $J = 16,8, 3,0\text{Hz}$); δ 4,12 (dd, 2H, $J = 17,3, 5,7\text{Hz}$); δ 3,81 (s, 6H); δ 0,82-1,88 (m, 13H); EI MS ($M^+ = 374$);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-tiazol-5-yletyl)benzamid (zlučeninina 59); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$); δ 7,72 (široké s, 1H); δ 7,38-7,67 (m, 4H); δ 7,13 (t, 2H, $J = 8,0\text{Hz}$); δ 4,96

(dd, 1H, $J = 12,3, 5,9\text{Hz}$); δ 4,02 (t, 2H, $J = 10,5\text{Hz}$); δ 3,48 (dd, 2H, $J = 15,7, 5,4\text{Hz}$);

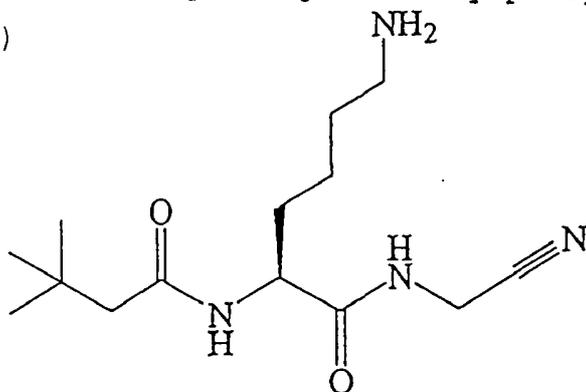
N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-tien-2-yletyl)benzamid (zlúčenina 60);
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 (d, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); δ 7,39-7,55 (m, 4H);
 δ 7,14 (d, 1H, $J = 11,2\text{Hz}$); δ 6,85-6,96 (m, 3H); δ 4,94 (dd, 1H, $J = 14,6, 6,9\text{Hz}$); δ 4,09 (m, 2H); δ 3,41 (t, 2H, $J = 6,2\text{Hz}$); EI MS ($M^+ = 313,8$);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 61); Protónové NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); δ 7,67 (bt, 1H); δ 7,44 (m, 3H); 6,75 (bd, 1H); δ 4,74 (m, 1H); δ 4,10 (m, 2H); δ 1,50-1,88 (m, 8H); δ 0,83-1,44 (m, 5H). MS (elektrónové rozprašovanie): $m\text{H}^+ 313,9$ (100%); a

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-trifluórmetylsulfonylaminopropionamid (zlúčenina 62).

Príklad 3

terc-Butyl 5-amino-1S-kyanmetylkarbamoylpentylkarbamát (zlúčenina 63)

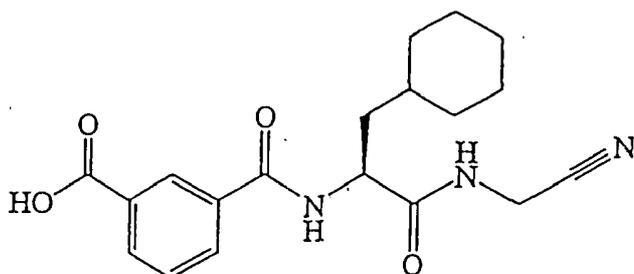


Na roztok, ktorý obsahuje benzyl 5S-terc-butoxykarbonylamino-5-kyanmetylkarbamoylpentylkarbamát (77 mg, 184 mol), pripravený ako v príklade 1 v etanole (2 ml), sa pôsobí mravčanom amónnym (116 mg, 1,84 mol) a 10% hmotn. paládiom na uhlí (77 mg). Zmes sa 15 hodín mieša a potom sa filtruje cez Celit. Filtračný koláč a premyje etanolom a spojené filtráty sa koncentrujú na rotačnom odparovači a tak sa získa terc-butyl 5-amino-1S-kyanmetylkarbamoylpentylkarbamát (61 mg, 184 mol) vo forme

bielej pevnej látky. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,42 (m, 17H); δ 2,63 (m, 2H); δ 3,09 (m, 2H); ES-MS m/z 323 (MK+).

Príklad 4

Kyselina N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)izoftalová (zlúčenina 64)



Na roztok, ktorý obsahuje benzyl N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)izoftalamát (82,4 mg, 184 μmol , 1,0 ekv.), pripravený v príklade 2 v etanole (2 ml) sa pôsobí mravčanom amónnym (116 mg, 1,84 mol, 10,0 ekv.) a 10% hmotn. paládiom na uhli (82,4 mg). Zmes sa mieša 15 hodín a filtruje sa cez Celit. Filtračný koláč sa premyje etanolom a spojené filtráty sa koncentrujú na rotačnom odparovači a tak sa získa N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)tereftalamová kyselina (61 mg, 170,7 μmol) vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 0,96 (m, 2H); δ 1,26 (m, 2H); δ 1,76 (m, 5H); δ 3,23 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$); δ 3,72 (t, 1H, $J = 7\text{Hz}$); δ 4,50 (m, 1H); δ 7,50 (m, 1H); δ 7,97 (m, 1H); δ 8,13 (m, 1H); δ 8,46 (m, 1H); ES-MS m/z 359 (MD+).

Rovnako ako v príklade 4 vznikajú nasledujúce zlúčeniny vzorca I: Kyselina N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)tereftalamová (zlúčenina 65); ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 0,96 (m, 2H); δ 1,32 (m, 5H); δ 1,81 (m, 6H); δ 3,12 (m, 2H); δ 4,92 (m, 1H); δ 7,87 (m, 2H); δ 8,02 (m, 2H); ES-MS m/z 359 (MD+).

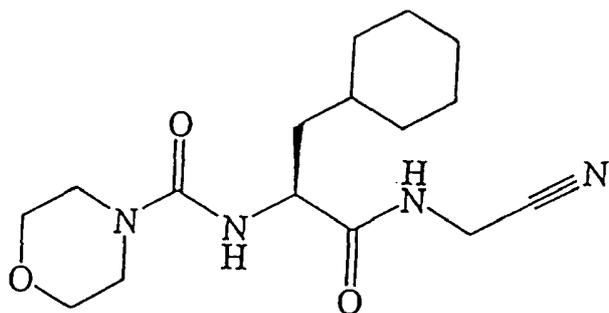
N-[1-kyanmetylkarbamoyl-2-(2,6-dichlórfenyl)etyl]benzamid

(zlúčenina 66); $^1\text{H NMR}$: δ 3,45 (m, 1H); δ 3,56 (m, 1H); δ 4,13 (m, 2H); δ 5,03 (m, 1H); δ 7,30 (m, 5H); δ 7,63 (m, 3H); ES-MS m/z 376 (MH+); a

kyselina N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)ftalamová (zlúčenina 67); $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 0,94 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); δ 0,97 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); δ 1,28 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); δ 1,47 (m, 1H); δ 1,73 (m, 6H); δ 3,09 (t, 1H, $J = 6\text{Hz}$); δ 3,29 (m, 1H); δ 4,45 (dd, 1H, $J = 11,5\text{Hz}$); δ 7,36 (m, 1H); δ 7,58 (m, 2H); δ 7,72 (m, 1H); ES-MS m/z 359 (MD+).

Príklad 5

N-(1S-Kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)morfolín-4-karboxamid (zlúčenina 68)



Zmes 2S-amino-3-cyklohexylpropionátu lítneho (260 μmol , 1,0 ekv.) získaného rovnako ako v referenčnom príklade 1, EDC (286 μmol , 1,1 ekv.), HOBt (312 μmol , 1,2 ekv.) a trietylamínu (911 μmol , 3,5 eq) v suchom dichlórmetane (1 ml) sa 5 minút mieša pod atmosférou dusíka a potom sa na ňu pôsobí hydrochloridom aminoacetonitrilu (520 μmol , 2,0 ekv.). Zmes sa 15 hodín mieša a potom sa rozriedi etylacetátom (1 ml). Roztok sa premyje 1M kyselinou chlorovodíkovou (2 x 1 ml), nasýteným NaHCO_3 (1 ml) a nasýteným NaCl (1 ml), suší sa nad Na_2SO_4 , filtruje sa a koncentruje sa na rotačnom odparovači a tak sa získa N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)morfolín-4-karboxamid. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 0,95 (m, 2H); 1,23 (m, 4H); 1,62 (m, 7H); 3,35 (m, 4H); 3,68 (m, 4H); 4,05 (dd, 2H, $J = 16,6\text{Hz}$); 4,17 (dd, 2H, $J =$

= 18,6Hz); 4,27(m, 1H); 5,01 (d, 1H, J = 8Hz); 7,93 (t, 1H, J = 6Hz); ES-MS m/z 323 (MH+).

Rovnako ako v príklade 5 vznikajú nasledujúce zlúčeniny vzorca I:
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)piperidín-1-karboxamid (zlúčenina 69); ^1H NMR (CDCl_3) 0,95 (m, 2H); 1,24 (m, 6H); 1,60 (m, 11H); 3,54 (m, 4H); 4,11 (m, 2H); 4,33 (m, 1H); 4,75 (d, 1H, J = 8Hz); 7,88 (t, 1H, J = 6Hz); ES-MS m/z 321 (MH+).

terc-butyl 4-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl-2-cyklohexyletylkarbamoyl)piperazín-1-karboxylát (zlúčenina 70); ^1H NMR (CDCl_3) 0,89 (m, 2H); 1,23 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,66 (m, 7H); 3,36 (s, 4H); 3,40 (s, 4H); 4,03 (dd, 1H, J = 18,5 Hz); 4,14 (dd, 1H, J = 18,6Hz); 4,38 (dd, 1H, J = 15,8Hz); 5,32 (d, 1H, J=8Hz); 8,21 (t, 1H, J=6Hz); ES-MS m/z 422 (MH+).

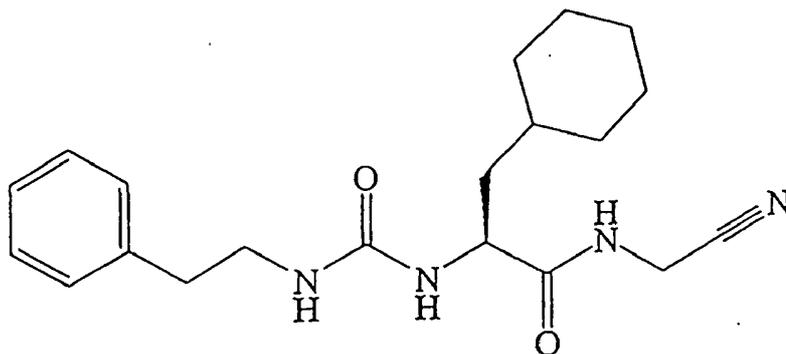
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-benzylpiperazín-1-karboxamid (zlúčenina 71); ^1H NMR (CDCl_3) 0,96 (m, 2H); 1,24 (m, 4H); 1,70 (m, 7H); 2,44 (t, 4H, J = 5Hz); 3,37 (t, 4H, J = 5Hz); 3,52 (s, 2H); 4,06 (dd, 1H, J = 18,6Hz); 4,15 (dd, 1H, J = 18,6Hz); 4,32 (m, 1H); 7,30 (m, 5H); 7,72 (t, 1H, J = 6Hz); ES-MS m/z 412 (MH+).

3-metoxybenzyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamová kyselina (zlúčenina 72); ^1H NMR 0,96 (m, 2H); 1,24 (m, 4H); 1,70 (m, 7H); 3,78 (s, 3H); 4,12 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 5,11 (m, 2H); 6,89 (m, 3H); 7,32 (m, 1H); ES-MS m/z 374 (MH+).

etyl 4-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamoyl)piperazín-1-karboxylát (zlúčenina 73); a
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-fur-2-ylkarbonyl-piperazín-1-karboxamid (zlúčenina 74).

Príklad 6

N-Kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-fenetylureido)propionamid (zlúčenina 75);



Na roztok terc-butyl 1S-kyanmetylkarbamoyle-2-cyklohexyletylkarbamátu (103 mol, 1 ekv.), ktorý sa získa ako v príklade 1, v dietylétere (323 ml) sa 12 hodín pôsobí monohydrátom kyseliny toluensírovej (206 mol, 2,0 ekv., ktorý sa trikrát azeotropuje 2-propanolom na rotačnom odparovači, pokiaľ sa nevytvorí biela pevná látka). Kvapalina nad usadeninou sa dekantuje a pevná látka sa premyje dietyléterom, pokiaľ sa nevytvorí prášok. Časť výslednej kyslej soli (789 μmol , 1 ekv.) sa suspenduje v suchom acetonitrile (1 ml), potom sa na ňu 12 hodín pôsobí fenetylizokyanátom (789 μmol , 1,0 ekv.) a 4-metylmorfolínom (789 μmol , 1 ekv.). Zmes sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v metylénchloride. Roztok sa 2 hodiny mieša so 100 mg Argonaut PS-trisamínovou živinicou (345 μmol , 0,4 ekv.). Zmes sa filtruje, rozriedi sa etylacetátom (1 ml), premyje sa 1M kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a nasýteným roztokom NaCl, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a koncentruje sa, a tak sa získa N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-fenetylureido)propionamid.

Rovnako ako v príklade 6 vzniká N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-izopropylureido)propionamid (zlúčenina 76).

Podľa postupov analogických k postupom opísaným hore sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I:

N-[1S-kyanmetylkarbamoyle-3-fenylpropyl]benzamid (zlúčenina 77);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyle-2-(4-hydroxyfenyletyl)]benzamid (zlúčenina 78);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-hydroxybenzamid
(zlúčenina 79); NMR 300 MHz (DMSO-d₆), 8,39 (d, J = 8,5H₃, 1H);
7,26 (m, 3H); 6,96 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,14 (dd, J = 4,2 a
17,3 H₃, 2H); 3,30 (m, 2H); 1,71 (m, 7H); 1,68-0,80 (m, 6H);
MS = 329,85 M⁺ = 329,40;

1-benzyl-5-benzyloxy-N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-fenyletyl)-2-
-metyl-1H-indol-3-karboxamid (zlúčenina 80); MS: (m/z [mH⁺]) 557,0;

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-fenyletyl)-1-furan-2-ylmetyl-5-metoxo-
-2-metyl-1H-indol-3-karboxamid (zlúčenina 81); MS: (m/z [mH⁺]) 470,6;

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-2-metylpropyl)-5-etoxy-1-furan-2-ylmetyl-
-2-metyl-1H-indol-3-karboxamid (zlúčenina 82); MS: (m/z [mH⁺]) 436,9;

1-benzo[1,3]dioxo-4-ylmetyl-N-(2-benzylsulfanyl-1-
-kyanmetylkarbamoyletyl)-5-metoxo-2-metyl-1H-indol-3-karboxamid
(zlúčenina 83); MS: (m/z [mH⁺]) 570,8;

benzyl 5-(1-benzo[1,3]dioxo-4-ylmetyl-5-benzyloxy-2-metyl-1H-
-indol-3-yl-karbonylamino)-5-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát
(zlúčenina 84); MS: (m/z [mH⁺]) 716,0;

benzyl 5-(1-benzyl-5-benzyloxy-2-metyl-1H-indol-3-ylkarbonylamino)-
-5-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát
(zlúčenina 85); MS: (m/z [mH⁺]) 672,4;

benzyl 5-kyanmetylkarbamoyletyl-5-(1-furan-2-ylmetyl-5-metoxo-2-
-metyl-1H-indol-3-ylkarbonylamino)pentylkarbamát
(zlúčenina 86); MS: (m/z [mH⁺]) 586,8;

N-(1-kyanmetylkarbamoyletyl-3-enyl)benzamid (zlúčenina 87);
NMR 300 MHz (DMSO-d₆), 8,67 (t, J = 6H₃, 1H); 8,53 (d, J =
8,5H₃, 1H); 7,86 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 5,3-5,7 (m, 2H); 4,40
(m, 1H); 4,12 (d, J = 6H₃, 2H); 2,3-2,6 (m, 2H); 1,57 (d, J =
6,9 H₃, 3H); MS = 271,8 M⁺ = 271,32;

N-(1-kyanmetylkarbamoyletyl-4-enyl)benzamid (zlúčenina 88);
NMR 300 MHz (DMSO-d₆), 8,66 (m, 1H); 8,57 (d, J = 8,2H₃, 1H);
7,89 (m, 2H); 7,47 (m, 3H); 5,80 (m, 1H); 4,9-5,05 (m, 2H); 4,4
(m, 1H); 4,11 (d, J = 2,5H₃, 2H); 2,1 (m, 2H); 1,83 (m, 2H);
MS = 271,8 M⁺ = 271,32;

N-(1-kyanmetylkarbamoylbutyl)benzamid (zlúčenina 89); NMR 300 MHz (DMSO-d₆), 8,66 (t, J = 5,8H₃, 1H); 8,53 (d, J = 8,8H₃, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,46 (m, 3H); 4,41 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 0,87 (t, J = 8H₃, 3H); MS = 259,8 M⁺ = 259,31;

N-(1-kyanmetylkarbamoylpent-4-ynyl)benzamid (zlúčenina 90); NMR 300 MHz (DMSO-d₆), 8,67 (t, 1H); 8,61 (d, J = 8,5H₃, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 4,5 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 2,83 (t, J = 2,5H₃, 1H); 2,25 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); MS = 269,8 M⁺ = 269,30;

2-chlór-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 91);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-jódbenzamid (zlúčenina 92); ¹H NMR (CDCl₃): 7,68 (t, J = 6Hz, 1H); 7,34 (m, 4H); 6,41 (d, J = 8Hz, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,13 (d, J = 12Hz, 2H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS m/e 439,9;

2-bróm-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 93); ¹H NMR (CDCl₃): 7,68 (t, J = 5,7Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 3,12Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 2,1, 12Hz, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,57 (d, J = 8Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,13 (d, J = 5,7Hz, 2H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS m/e 393,7;

N-(1S-kyanmetylkarbamoylhexyl)benzamid (zlúčenina 94); ¹H NMR (DMSO): 8,65 (t, J = 3Hz, 1H); 8,54 (d, J = 8Hz, 1H); 7,91 (d, J = 7Hz, 2H); 7,5 (m, 3H); 4,4 (m, 1H); 4,13 (d, J = 5Hz, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,3 (m, 6H); 0,85 (t, J = 7Hz, 3H); MS: m/e 287,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-4-fenylbutyl)benzamid (zlúčenina 95); ¹H NMR (DMSO): 8,67 (t, J = 7Hz, 1H); 8,56 (d, J = 9Hz, 1H); 7,88 (d, J = 9Hz, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (m, 5H); 4,45 (m, 1H); 4,11 (d, J = 5Hz, 2H); 2,58 (t, J = 8Hz, 2H); 1,7 (m, 4H); MS : m/e = 335,9;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-metoxybenzamid (zlúčenina 96);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3,4,5-trimetoxybenzamid (zlúčenina 97);

benzyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamát (zlúčenina 98);
izobutyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamát
(zlúčenina 99);

cyklohexylmetyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-
-cyklohexyletylkarbamová kyselina (zlúčenina 100);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-3-cyklohexylpropyl)benzamid (zlúčenina 101);
 ^1H NMR (DMSO): 8,66 (m, 1H); 8,52 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7,45 (m, 3H); 4,37 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 1,9-0,08 (m, 15H); MS : $m/e = 328,3$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-trifluórmetyoxybenzamid
(zlúčenina 102); ^1H NMR (CDCl_3): 7,90 (dd, $J = 3,10\text{Hz}$, 1H);
7,79 (m, 1H); 7,535 (m, 1H); 7,395 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 6,92
(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,2 (dd, $J = 6,17\text{Hz}$, 1H); 4,1
(dd, $J = 6,17\text{Hz}$, 1H); 0,8-1,8 (m, 13H); MS : $m/e = 397,9$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-trifluórmetyoxybenzamid
(zlúčenina 103); ^1H NMR (CDCl_3): 7,68 (m, 2H); 7,44 (m, 3H);
7,03 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,11 (m,
2H); 0,8-1,8 (m, 11H); MS: $m/e = 397,9$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-jódbenzamid
(zlúčenina 104); ^1H NMR (CDCl_3): 8,1 (t, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H); 7,87
(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 7,70 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,19 (t, $J =$
17,5Hz, 1H); 6,9 (m, 1H); 6,44 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 4,63 (m,
1H); 4,21 (dd, $J = 9,6, 6,6\text{Hz}$, 1H); 4,1 (dd, $J = 9,6, 6,6\text{Hz}$,
1H); 0,8-2,0 (m, 13H); MS: $m/e = 440,0$;

3-chlór-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid
(zlúčenina 105); ^1H NMR (CDCl_3): 7,5 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H); 7,65
(d, $J=7,63\text{Hz}$, 1H); 7,51 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); 7,39 (t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H);
6,59 (d, $J = 9,9\text{Hz}$, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 348,0$;

2-metyoxyetyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamát
(zlúčenina 106);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)cyklohexánkarboxamid
(zlúčenina 107);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-[2-(4-metyoxyfenyl)acetylamino]

propionamid (zlúčenina 108); ^1H NMR (CDCl_3): 7,83 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,13 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H); 6,86 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H); 6,22 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,55 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,78 (s, $J = 0\text{Hz}$, 3H); 0,8-1,8 (m, 13H); MS: $m/e = 358,0$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-metylsulfanylbenzamid (zlúčenina 109); ^1H NMR: (CDCl_3) 8,11 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H); 7,50

(d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 7,40 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 7,30 (d, $J = 1\text{Hz}$, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,17 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 6,94 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 4,88 (m, 1H); 4,16 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,08 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 2,46 (s, 3H); 1,85-0,80 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) = 360;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3,4-difluórbenzamid (zlúčenina 110); ^1H NMR (CDCl_3): 7,5 (t, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H); 5,88 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,18 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 4,11 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 2,12-0,8 (m, 24H); MS: $m/e = 320,0$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-metoxibenamid (zlúčenina 111); ^1H NMR: (CDCl_3) 7,63 (m, 1H); 7,37-7,28 (m, 3H); 7,06 (m, 1H); 6,76 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,20 (dd, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,07 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 3,83 (s, 3H); 1,85-0,82 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) = 344;

4-bróm-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 112); ^1H NMR: (CDCl_3) 7,65-7,57 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 6,48 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,21 (dd, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,12 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 1,85-0,82 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 392/394;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)piperazín-1-karboxamid (zlúčenina 113);

benzyl 4-(2-benzoylamino-2S-kyanmetylkarbamoyl) piperidín-1-karboxylát (zlúčenina 114);

3-bróm-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 115); ^1H NMR: (CD_3OD) 8,05 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,71 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 7,40 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H);

4,67 (dd, $J = 6,9\text{Hz}$, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); 4,19 (d, $J = 17,5\text{Hz}$, 1H); 4,11 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 1,85-0,82 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 392/394;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-metylbenzamid (zlučenina 116); ^1H NMR (DMSO): 7,67 (t, 1H); 7,25 (m, 4H); 6,43 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,13 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,0-0,7 (m, 13H); MS m/e 327,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)pentanamid (zlučenina 117); ^1H NMR (CDCl_3): 8,11 (t, 1H); 6,53 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 2,21 (t, $J = 4,5\text{Hz}$, 2H); 1,8-0,8 (m, 20H); MS m/e 293,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-2-metylbenzamid (zlučenina 118); ^1H NMR (CDCl_3): 7,91 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,23 (m, 4H); 6,50 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,05 (s, $J = 18\text{Hz}$, 1H); 2,38 (d, 3H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS m/e 328;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)tiofén-3-karboxamid (zlučenina 119); ^1H NMR (CDCl_3): 8,1 (m, 2H); 7,32 (m, t, 2H); 7,08 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,05 (dd, $J = 6,17\text{Hz}$, 2H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS m/e 319,80;

2S-[2-(4-benzyloxyfenyl)acetylamino]-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpropionamid (zlučenina 120); ^1H NMR (CDCl_3): 7,8 (t, 1H); 7,5-6,9 (m, 9H); 6,10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 5,0 (s, 2H); 4,5 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 1,9-1,0 (m, 13H); MS m/e 343,97;

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-[2-(2-metoxifyfenyl)acetylamino]propionamid (zlučenina 121); ^1H NMR (CDCl_3): 7,58 (t, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H); 7,23 (m, 2H); 6,91 (m, 2H); 6,21 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,44 (m, 1H); 3,94 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,60 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 3,49 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 1,8-0,5 (m, 13H); MS m/e 357,89;

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2-[2-(4-fenoxifyfenyl)acetylamino]propionamid (zlučenina 122); ^1H NMR (CDCl_3): 7,55 (t, $J=3\text{Hz}$,

1H); 7,4-6,9 (m, 9H); 6,04 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,02 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H); 3,54 (s, 2H); 2,0-0,6 (m, 13H); MS m/e 419,94;
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)izonikotinamid (zlúčenina 123); ^1H NMR (DMSO): 8,68 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 2H); 8,2 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H); 7,85 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,66 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, 2H); 4,80 (m, 1H); 4,12 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 2,0-0,7 (m, 13H); MS m/e 314,8;
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)tiofén-2-karboxamid (zlúčenina 124); ^1H NMR (CDCl_3): 8,55 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H); 7,75 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,64 (dd, $J = 1\text{Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 7,48 (dd, $J = 1\text{Hz}$, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 7,04 (dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 4,82 (q, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 4,13 (dd, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 3,93 (dd, $J=5,7\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H); 1,80-0,84 (m, 13H); MS: (M^++1)319,8;
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-piperidín-4-yletyl)benzamid (zlúčenina 125);
N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-formyl-1H-indol-3-yl)etyl]benzamid (zlúčenina 126);
N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-formyl-1H-indol-3-yl)etyl]-4-fluórbenzamid (zlúčenina 127);
N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)nikotinamid (zlúčenina 128); ^1H NMR (CDCl_3): 9,01 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 8,72 (m, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,83 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H); 7,39 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 2,0-0,6 (m, 13H); MS m/e 314,88;
terc-butyl 3-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamoyl)-fenyلكarbamát (zlúčenina 129);
N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-formyl-1H-indol-3-yl)etyl]-4-hydroxybenzamid (zlúčenina 130);
N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-1H-indol-5-karboxamid (zlúčenina 131); ^1H NMR (CDCl_3): 11,32 (s, 1H); 8,64 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,35 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,68 (dd, $J = 3,10\text{Hz}$, 1H); 7,42 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,12 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 2,0-0,7 (m, 13H); MS m/e 352,86;
N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-metylsulfanylbenzamid (zlúčenina 132);

- N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-fluórbenzamid
(zlúčenina 133); ^1H NMR (CDCl_3): 7,18-7,79 (m, 1H); 4,70 (dd, $J = 13,3, 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,28 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,22 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H); 3,78 (m, 2H); 3,03 (dd, $J = 14,1, 6,2\text{Hz}$, 1H); 2,84 ($J = 14,1, 7,2\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 371,88$;
- N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-4-fluórbenzamid
(zlúčenina 134); ^1H NMR (CDCl_3): 7,74 (m, 2H); 7,47 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 7,29 (m, 4H); 7,09 (m, 4H); 4,72 (dd, $J = 13,6, 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,11 (m, 2H); 3,77 (s, 5H); 3,02 (dd, $J = 13,8, 6,2\text{Hz}$, 1H); 2,83 (dd, $J = 13,8, 7,2\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 371,79$;
- N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-metoxybenzylsulfanyl)etyl]benzamid
(zlúčenina 135); ^1H NMR (DMSO): 8,94 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 8,87 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,24 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H); 6,93 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H); 6,93 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H); 4,80 (dd, $J = 4,12\text{Hz}$, 1H); 4,14 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,99 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,16 (dd, $J = 12,14\text{Hz}$, 1H); 3,07 (dd, $J = 14,4\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 400,00$;
- N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-metylbenzamid
(zlúčenina 136); ^1H NMR (DMSO): 7,7 (t, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,65 (d, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,2 (dd, 1H); 4,03 (dd, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 328,8$;
- N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-fenoxybenzamid
(zlúčenina 137); ^1H NMR (CDCl_3): 8,49 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H); 7,75 (dd, $J = 10, 8,5\text{Hz}$, 1H); 7,6-6,9 (m, 9H); 4,84 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 405,93$;
- 3-benzoyl-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid
(zlúčenina 138); ^1H NMR (CDCl_3): 8,19 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H); 8,0 (m, 1H); 7,89 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H); 7,76-7,4 (m, 5H); 6,88 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,19 (dd, $J = 6, 6,3\text{Hz}$, 1H); 4,08 (dd, $J = 6, 6,3\text{Hz}$, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 417,95$;
- N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)tiofén-3-karboxamid
(zlúčenina 139);
- 3-acetyl-N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid

(zlúčenina 140); ^1H NMR (CDCl_3): 8,33 (t, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H); 8,08 (dt, $J = 1,7\text{Hz}$, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,99 (dt, $J = 1,7\text{Hz}$, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,55 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,45 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H); 6,92 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,23-4,05 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 1,90-0,84 (m, 13H); MS: ($\text{M}^+ + 1$) 355,8;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-4-metoxybenzamid (zlúčenina 141); ^1H NMR (CDCl_3): 7,81 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,70 (dt, $J = 8,9$, $2,2\text{Hz}$, 2H); 7,20-7,32 (m, $J = 5\text{H}$); 7,04 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 6,89 (dt, $J = 8,9$, $2,0\text{Hz}$, 2H); 4,82 (dd, $J = 14,1$, $6,7\text{Hz}$, 1H); 4,08 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,74 (s, 2H); 3,00 (dd, $J = 13,9$, $6,7\text{Hz}$, 1H); 2,86 (dd, $J = 13,9$, $6,7\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 383,80$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)furan-2-karboxamid (zlúčenina 142); ^1H NMR (CDCl_3): 7,49 (m, 1H); 7,24-7,39 (m, 5H); 7,14 (m, 1H); 7,04 (m, $J = 2\text{H}$); 6,53 (dd, $J = 3,7$, $1,7\text{Hz}$, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,13 (dd, $J = 5,9$, $1,2\text{Hz}$, 2H); 3,79 (dd, $J = 16,1$, $13,6\text{Hz}$, 2H); 3,03 (dd, $J = 14,1$, $5,9\text{Hz}$, 1H); 2,80 (dd, $J = 14,3\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 343,84$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)furan-3-karboxamid (zlúčenina 143); ^1H NMR: 8,33 (t, $J = 5,45\text{Hz}$, 1H); 7,16-7,28 (m, 5H); 5,41 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,52 (dd, $J = 13,9$, $6,7\text{Hz}$, 1H); 4,06 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,80 (m = 1H); MS (320,74);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-2-metoxybenzamid (zlúčenina 144); ^1H NMR (CDCl_3): 8,75 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 8,14 (DDJ = 2,0, $7,9\text{Hz}$, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 6H); 7,12 (m, 1H); 4,78 (dd, $J = 12,6$, $6,2\text{Hz}$, 1H); 4,19 (dd, $J = 12,6$, $6,2\text{Hz}$, 1H); 4,07 (dd, $J = 13,5$, $5,4\text{Hz}$, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,80 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 2H); 3,08 (dd, $J = 14,0$, $3,7\text{Hz}$, 1H); 2,86 (dd, $J = 14,1$, $6,7\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 383,93$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-metoxybenzamid (zlúčenina 145); ^1H NMR (CDCl_3): 7,96 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,16-7,36 (m, 8H); 7,05 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,08 (d, $J = 5,7\text{Hz}$,

1H); 3,80 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 2,98 (dd, $J = 13,9, 6,4\text{Hz}$, 1H); 2,86 (dd, $J = 6,9, 3,9\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 383,77$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)morfolín-4-karboxamid (zlučenina 146); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 7,45 (m, 1H); 7,23 (m, 5H); 5,28 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,16 (dd, $J = 17,6, 5,9\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 11,1, 5,5\text{Hz}$, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,67 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H); 3,31 (m, 4H); 3,00 (dd, $J = 14,1, 6,4\text{Hz}$, 1H); 2,77 (d, $J = 13,8, 6,7\text{Hz}$, 1H); MS: (362,86);

6-amino-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)nikotinamid (zlučenina 147); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8,42 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H); 7,80 (dd, $J = 8,7, 2,5\text{Hz}$, 1H); 7,18-7,30 (m, 5H); 6,46 (dd, $J = 9,4, 0,7\text{Hz}$, 1H); 4,64 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,80 (m, 2H); MS: $m/e = 369,4474$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-pyrid-3-ylakrylamid (zlučenina 148); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8,72 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H); 8,54 ($J = 4,7, 1,5\text{Hz}$, 1H); 7,82 (dt, $J = 7,9, 2,2\text{Hz}$, 1H); 7,57 (d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H); 7,18-7,38 (m, 6H); 6,48 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H); 4,61 (m, H); 4,10 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 2,80 (m, 2H); MS: $m/e = 380,4706$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)naftalén-2-karboxamid (zlučenina 149); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8,28 (m, 1H); 7,90 (m, 3H); 7,78 (dd, $J = 8,4, 1,8\text{Hz}$, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,17-7,38 (m, 6H); 7,13 ($J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H); 3,81 (s, 2H); 3,12 (dd, $J = 14,1, 5,9\text{Hz}$, 1H); 2,88 (dd, $J = 14,1, 7,2\text{Hz}$, 1H); MS (403,92);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzofuran-2-karboxamid (zlučenina 150); $^1\text{H NMR (DMSO)}$: 7,66 (dt, $J = 7,9, 1,2\text{Hz}$, 1H); 7,16-7,54 (m, 9H); 4,74 (m, 1H); 4,15 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 3,80 (dd, $J = 15,3, 13,6\text{Hz}$, 2H); 3,07 (dd, $J = 14,1, 5,9\text{Hz}$, 1H); 2,87 (dd, $J = 14,1, 7,1\text{Hz}$, 1H); MS (393,83);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)bifenyl-4-karboxamid (zlučenina 151); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 7,81 (dt, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,26-7,49 (m, 7H); 7,02 (d, $J =$

7,2Hz, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,14 (dd, $J = 5,9, 1,2$ Hz, 2H); 3,80 (s, 2H); 3,10 (dd, $J = 14,0, 7,2$ Hz, 1H); 2,86 (dd, $J = 14,1, 7,2$ Hz, 1H); MS (429,99);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzol[1,3]dioxo-5-karboxamid (zlúčenina 152); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,21-7,38 (m, 7H); 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,82 (m, 1H); 4,67 (dd, $J = 13,3, 6,9$ Hz, 1H); 4,11 (dd, $J = 5,7, 1,6$ Hz, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,03 (dd, $J = 14,1, 6,2$ Hz, 1H); 2,82 (dd, $J = 14,1, 6,9$ Hz, 1H); MS (397,82);

N-(2-terc-butylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlúčenina 153); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8,77 (t, $J = 6$ Hz, 1H); 8,69 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 7$ Hz, 2H); 7,5 (m, 3H); 4,58 (m, 1H); 4,13 (t, $J = 3$ Hz, 2H); 3,02 (dd, $J = 6,14$ Hz, 1H); 2,90 (dd, $J = 10,14$ Hz, 1H); 1,27 (s, 9H); MS: $m/e = 319,80$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-3-fenylsulfanylpropyl)benzamid (zlúčenina 154); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8,7 (m, 2H); 7,92 (d, $J = 7$ Hz, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,3 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 4,6 (q, $J = 7$ Hz, 1H); 4,13 (d, $J = 6$ Hz, 2H); 3,0 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); MS: $m/e = 353,83$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-metyltiofén-2-karboxamid (zlúčenina 155); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,75 (t, $J = 6$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,19 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz, $J = 17,5$ Hz, 1H); 4,05 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 17,3$ Hz, 1H); 2,51 (s, 3H); 1,85-0,85 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 333,9;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-5-metyltiofén-2-karboxamid (zlúčenina 156); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,14 (t, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,72 (dd, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,17 (dd, $J = 5,9$ Hz, $J = 17$ Hz, 1H); 3,97 (dd, $J = 5,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, 1H); 2,50 (s, 3H); 1,80-0,82 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 333,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-chlortiofén-2-karboxamid (zlúčenina 157); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,43 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J =$

5,2Hz, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,23 (dd, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 17,5\text{Hz}$, 1H); 4,08 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 1,90-0,85 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 353,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-chlorbenzo[b]tiofén-2-karboxamid (zlučenina 158); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 7,90-7,78 (m, 3H); 7,65 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,51-7,42 (m, 2H); 4,86 (q, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,28 (dd, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,12 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 1,90-0,85 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 403,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-5-chlortiofén-2-karboxamid (zlučenina 159); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8,18 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,62 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,40 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 6,88 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 4,70 (q, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,14 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 4,05 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 1,80-0,84 (m, 13H); MS: ($M^+ + 1$) 353,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-bromtiofén-2-karboxamid (zlučenina 160); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,55-7,39 (m, 3H); 7,07 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,25 (dt, 1H); 4,08 (dt, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 399,74$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-5-bromtiofén-2-karboxamid (zlučenina 161); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,18 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 7,62 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H); 7,37 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 7,04 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 4,70 (dd, $J = 7,2$, 18,7Hz, 1H); 4,15 (dd, $J = 5,7$, 17,8Hz, 1H); 4,05 (dd, $J = 5,7$, 17,8Hz, 1H); 1,5-1,8 (m, 7H); 0,8-1,50 (m, 6H); MS: $m/e (+1) 399,83$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzo[b]tiofén-2-karboxamid (zlučenina 162); NMR (MeOH): 8,06 (s, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 4,64 (dd, $J = 6,7$, 8,7Hz, 1H); 4,21 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,13 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 1,61-1,90 (m, 8H); 0,89-1,55 (m, 4H); MS: $m/e = 369,78$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-etoxybenzamid (zlučenina 163); $^1\text{H NMR}$ (MeOH): 8,50 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H); 7,3-7,43 (m, 3H); 7,07 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 4,64 (dd, $J = 7,7$, 19,2Hz, 2H); 4,15 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, 2H); 4,09 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H);

4,04 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 1,35 (t, $J = 7,0$, 3H); 0,9-1,9 (m, 13H); MS: $m/e (+1) 357,94$;

terc-butyl 3-(1S-kyanmetylkarbamoyl-3-metylbutylkarbamoyl) fenylnkarbamát (zlúčenina 164);

terc-butyl 3-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarbamoyl)-fenylkarbamát (zlúčenina 165);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-3-fenoxypropyl)benzamid (zlúčenina 166);

$^1\text{H NMR (DMSO)}$: 8,71 (m, 2H); 7,90 (d, $J = 14\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,25 (m, 2H); 6,9 (m, 3H); 4,65 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 4,04 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); MS: $m/e = 337,84$;

terc-butyl 1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-nitrofenyl)etylkarbamát (zlúčenina 167);

N-(1-kyanmetylkarbamoyl-5-fluórpentyl)benzamid (zlúčenina 168);

$^1\text{H NMR (DMSO)}$: 8,69 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,90 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 4,42 (dt, $J = 52,6\text{Hz}$, 2H); 4,43 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 1,83-1,3 (m, 6H); MS: $m/e = 291,84$;

terc-butyl 3-(1S-kyanmetylkarbamoylpentylkarbamoyl)fenylkarbamát (zlúčenina 169);

terc-butyl 3-kyanmetylkarbamoylmetylkarbamoylfenylnkarbamát (zlúčenina 170);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)chinolín-3-karboxamid (zlúčenina 171); $^1\text{H NMR (DMSO)}$: 9,30 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H); 8,58 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H); 8,16 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); 7,90 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H); 7,83 (td, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$, 1H); 7,63 (td, $J = 6,9, 1,2\text{Hz}$, 1H); 7,17-7,42 (m, 5H); 4,77 (dd, $J = 11,8, 7,2\text{Hz}$, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,12 (dd, $J = 13,9, 6,2\text{Hz}$, 1H); 2,90 (dd, $J = 14,0, 7,4\text{Hz}$, 1H); MS (404,77);

terc-butyl 3-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamoylbenzyl)karbamát (zlúčenina 172); $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 8,15 (bt, $J = 5,45\text{Hz}$, 1H); 7,63 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H); 7,43 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 5,18 (s, 1H); 4,81 (dd, $J = 8,4, 18,8\text{Hz}$, 1H); 4,25 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H); 4,15 (dd, $J = 5,9, 17,1\text{Hz}$, 1H); 3,98 (dd, $J = 5,9,$

17,1Hz, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,8-1,9 (m, 13H); MS: m/e (+1) 357,94;
3-acetylamino-N-(1S-kyanmetylkarbamoyletyl)-2-cyklohexyletyl)benzamid
(zlúčenina 173); ^1H NMR (CDCl_3): 8,43 (s, 1H); 8,32 (s, 1H);
7,94 (3, J = 7,92Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,38 (d,
J = 7,9Hz, 1H); 4,83 (dd, J = 7,4, 15,3Hz, 1H); 4,23 (dd, J =
5,7, 17,3Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 5,7, 17,3Hz, 1H); 2,14 (s,
3H); 0,95-1,90 (m, 13H); MS: m/e = 370,85;

2S-[2-(4-butoxyfenyl)acetylamino]-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpro-
pionamid (zlúčenina 174); NMR (MeOH): 7,19 (d, J = 8,9Hz, 2H);
6,84 (d, J = 8,9Hz, 2H); 4,38 (dd, J = 5,9, 9,4Hz, 1H); 4,12
(d, J = 2,2Hz, 2H); 3,94 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,60 (d, J =
14,1Hz, 1H); 3,46 (d, J = 14,1Hz, 1H); 1,40-1,78 (m, 4H);
1,05-1,3 (m, 3H); 0,95 (t, J = 7,4Hz, 3H); MS: m/e = 399,95;

N-N-[1S-kyanmetylkarbamoyletyl]-2-(4-nitrofenyl)etyl]morfolín-4-
-karboxamid (zlúčenina 175);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-naft-2-ylureido)propionamid
(zlúčenina 176);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-hexylureido)propionamid
(zlúčenina 177);

2S-(3-allylureido)-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpropionamid
(zlúčenina 178);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-[3-(2,2,4-trimetylpentyl)ureido]-
-propionamid (zlúčenina 179);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)chinolín-2-
-karboxamid (zlúčenina 180); ^1H NMR (CDCl_3): 8,90 (d, J =
7,8Hz, 1H); 8,35 (m, 1H); 8,22 (m, 3H); 7,89 (m, 1H); 7,81
(td, J = 7,2, 1,7Hz, 1H); 7,66 (td, J = 6,9, 1,0Hz, 1H); 7,37
(m, 2H); 7,14-7,32 (m, 3H); 4,77 (m, 1H); 4,16 (m, 2H); 3,82
(s, 2H); 3,11 (dd, J = 14,1, 6,2Hz, 1H); 3,00 (dd, J = 14,1,
6,9Hz, 1H); MS (404,8);

3-benzylsulfanyl-N-kyanmetyl-2R-(3,3-dimetylureido)propionamid
(zlúčenina 181);

3-benzoyl-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid

(zlúčenina 182); ^1H NMR (CDCl_3): 8,19 (t, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H); 7,96 (m, 2H); 7,78 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,51 (m, 2H); 7,23-7,37 (m, 5H); 6,99 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H); 4,64 (m, 1H); 4,13 (dd, $J = 5,9, 1,0\text{Hz}$, 2H); 3,80 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 2H); 3,09 (dd, $J = 14,1, 6,9\text{Hz}$, 2H, 2H); 2,81 (dd, $J = 14,1, 7,7\text{Hz}$, 1H); MS (457,81);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-5-pyrid-2-yltiofén-2-karboxamid (zlúčenina 183); ^1H NMR (CDCl_3): 8,55 (d, $J = 4,95\text{Hz}$, 1H); 8,05 (s, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 7,67-7,73 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 7,54 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,11 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,77 (dd, $J = 8,4, 14,3\text{Hz}$, 1H); 4,21 (dd, $J = 5,7, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 5,7, 17,3\text{Hz}$, 1H); 0,8-2,0 (m, 13H); MS: m/e = 396,8;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-metoxytiofén-3-karboxamid (zlúčenina 184); ^1H NMR (CDCl_3): 8,04 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 2H); 7,74 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H); 6,35 (d, $J = 3,4\text{Hz}$, 1H); 4,68 (dd, $J = 8,4, 13,9\text{Hz}$, 1H); 4,18 (dd, $J = 6,2, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,12 (dd, $J = 6,2, 17,13\text{Hz}$, 1H); 3,91 (s, 3H); 0,8-1,9 (m, 13H); MS: m/e = 349,78;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-(3-metylbenzoyl)-aminobenzamid (zlúčenina 185); ^1H NMR (CDCl_3): 8,47 (s, 1H); 8,30 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 7,98 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,2-7,48 (m, 4H); 4,84 (dd, $J = 8,2, 14,6\text{Hz}$, 1H); 4,26 (dd, $J = 6,2, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,02 (dd, $J = 6,2, 17,3\text{Hz}$, 1H); 2,35 (s, 3H); 0,8-1,9 (m, 14H); MS: m/e = 446,90;

2S-(3-fenylsulfonylureido)-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpropionamid (zlúčenina 186);

4-benzoyl-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlúčenina 187); ^1H NMR (CDCl_3): 8,348 (1H); 8,11 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 7,95 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,14-7,54 (m, 7H); 4,73 (m, 1H); 4,16 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,08 (dd, $J = 13,9, 7,3\text{Hz}$, 1H); 2,87 (dd, $J = 13,9, 6,2\text{Hz}$, 1H); 2,64 (s, 3H); MS (459,86);

N-[2-(4-aminofenyl)-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]morfolín-4-karboxamid (zlúčenina 188);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)nikotinamid
(zlúčenina 189);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)izonikotinamid
(zlúčenina 190);

2S-(3-terc-butylureido)-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpropionamid
(zlúčenina 191);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-metylpentanamid
(zlúčenina 192); ^1H NMR (CDCl_3): 8,25 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 6,60
(d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 4,60 (dd, $J = 8,7, 14,6\text{Hz}$, 1H); 4,12 (dd,
 $J = 5,7, 14,8\text{Hz}$, 1H); 4,04 (dd, $J = 5,7, 14,8\text{Hz}$, 1H); 2,20 (t,
 $J = 8,2\text{Hz}$, 2H); 0,85 (d, $J = 6,5, 6\text{H}$); 1,1-1,8 (m, 16H); MS:
m/e (+1) 307,92;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)cyklopent-1-enkarboxamid
(zlúčenina 193); ^1H NMR (CDCl_3): 7,79 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 6,49
(m, 1H); 6,08 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,58 (dd, $J = 8,4, 14,6\text{Hz}$,
1H); 4,17 (dd, $J = 5,9, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,04 (dd, $J = 5,9, 17,3$
Hz, 1H); 2,52 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,68 (m, 8H); 0,8-1,4 (m,
5H); MS: m/e (+1) 303,82;

terc-butyl 2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarbamát
(zlúčenina 194);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-1H-imidazol-4-karboxamid
(zlúčenina 195); ^1H NMR (DMSO): 8,10 (s, 1H); 7,60 (m, 4H);
4,62 (m, 1H); 4,10 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 0,8-1,90 (m, 13H); MS:
m/e (+1) 303,79;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)cyklopentankarboxamid
(zlúčenina 196); ^1H NMR (DMSO): 7,88 (t, $J = 5,45\text{Hz}$, 1H); 6,15
(d, $J = 8,17\text{Hz}$, 1H); 4,55 (dd, $J = 8,7, 14,6\text{Hz}$, 1H); 4,16 (dd,
 $J = 5,7, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 5,7, 17,3\text{Hz}$, 1H); 2,65 (m,
1H); 0,8-1,95 (m, 21H); MS: m/e (+1) 305,91;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)cyklohex-1-enkarboxamid
(zlúčenina 197); ^1H NMR (DMSO): 7,65 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H); 6,69
(m, 1H); 6,02 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,56 (dd, $J = 8,7, 14,1\text{Hz}$,
1H); 4,17 (dd, $J = 5,9, 17,3\text{Hz}$, 1H); 4,05 (dd, $J = 5,9, 17,3$

Hz, 1H); 2,19 (m, 4H); 1,48-1,85 (m, 13H); 0,8-1,4 (m, 4H);
MS: m/e (+1) 317,86;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-5-metylsulfanyltiofén-
-2-karboxamid (zlúčenina 198); ^1H NMR (CDCl_3): 8,12 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 7,42 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 7,18 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 6,9 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H); 4,73 (dd, $J = 8,2, 14,6\text{Hz}$, 1H); 4,18 (dd, $J = 8,2, 14,6\text{Hz}$, 1H); 2,55 (s, 3H); 1,75 (m, 8H); 0,8-1,5 (m, 6H); MS: m/e (+1) 365,77;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)izobutyramid
(zlúčenina 199); ^1H NMR (CDCl_3): 7,88 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 6,14 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,55 (dd, $J = 8,7, 14,6\text{Hz}$, 1H); 4,15 (dd, $J = 5,7, 15,6\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 5,7, 15,6\text{Hz}$, 1H); 2,40 (m, 1H); 1,57-1,80 (m, 8H); 0,8-1,40 (m, 11H); MS: m/e (+1) 279,89;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)furan-2-karboxamid
(zlúčenina 200); ^1H NMR (CDCl_3): 7,45 (m, 2H); 7,14 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H); 6,67 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 6,51 (m, 2H); 4,66 (dd, $J = 8,9, 14,1\text{Hz}$, 1H); 4,20 (dd, $J = 5,9, 17,6\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 5,9, 17,6\text{Hz}$, 1H); 1,5-1,9 (m, 7H); 0,8-1,40 (m, 6H); MS: m/e (+1) 303,83;

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-cyklohexylureido)propionamid
(zlúčenina 201);

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2S-(3-fenylureido)propionamid
(zlúčenina 202);

3-acetylamino-N-(1S-kyanmetylkarbamoylpentyl)benzamid
(zlúčenina 203);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)furan-3-karboxamid
(zlúčenina 204); ^1H NMR (CDCl_3): 8,5 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,8 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,4 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,15 (dd, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 3,95 (dd, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: m/e = 303,70;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-6-hydroxynikotinamid
(zlúčenina 205); ^1H NMR (DMSO): 12,1 (s, 1H); 8,8 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 8,4 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 8,1 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H);

7,9 (dd, $J = 3,10\text{Hz}$, 1H); 6,43 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 4,5-4,2 (m, 1H); 4,18 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 1,8-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 330,82$;
 N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzofuran-2-karboxamid
 (zlúčenina 206); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,95 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,8-7,2
 (m, 6H); 4,95 (m, 1H); 4,30 (dd, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 4,10 (dd, $J =$
 $6,6\text{Hz}$, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 303,70$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)chinolín-3-karboxamid
 (zlúčenina 207); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 9,2 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,0
 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 7,8 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,65 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H);
 4,2 (m, 2H); 2,0-0,8 (m, 15H); MS: $m/e = 364,86$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-4-hydroxy-3-nitrobenzamid
 (zlúčenina 208); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10,7 (s, 1H); 8,3 (s, 2H); 7,9
 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,1 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,3 (m,
 2H); 2,2-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 374,83$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-nitrobenzamid
 (zlúčenina 209); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8,8-8,2 (m, 4H); 8,1 (d, $J =$
 $6,8\text{Hz}$, 1H); 7,5 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,45 (dd, $J =$
 $6,6$, 1H); 4,25 (dd, $J=6,6$, 1H); 2,0-0,8 (m, 13H); MS: $m/e = 358,75$;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-metylbutyramid
 (zlúčenina 210); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,9 (t, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H); 6,3
 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 4,6 (m, 1H); 4,1 (m, 2H); 2,3-0,8 (m, 22H);
 MS: $m/e = 293,73$;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-1H-indol-5-karboxamid
 (zlúčenina 211); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 8,12 (s, 1H); 7,61 (d, $J =$
 $7,7\text{Hz}$, 1H); 7,39 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 7,28 (m, 6H); 7,22 (m,
 1H); 7,16 (m, 1H); 6,52 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,14 (s, 2H);
 3,75 (s, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); MS (293,2);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-fenoxybenzamid
 (zlúčenina 212); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 1H);
 7,39 (m, 1H); 7,26 (m, 6H); 7,12 (m, 3H); 6,97 (m, 2H); 4,67
 (m, 1H); 4,11 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 2H); 3,72 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 2H);
 2,93 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); MS (446,4);

terc-butyl 3-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarba-

moyl)benzylkarbamát (zlučenina 213); ^1H NMR (CDCl_3): 7,69 (s, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,48 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 7,41 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H); 7,28 (m, 4H); 7,12 ($J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,74 (dd, $J = 13,5, 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,13 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,01 (dd, $J = 14,4, 6,3\text{Hz}$, 1H); 2,85 (dd, $J = 13,8, 7,2\text{Hz}$, 1H); 1,45 (s, 9H); MS (483);

3-acetyl-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlučenina 214); ^1H NMR (CDCl_3): 8,348 (1H); 8,11 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H); 7,95 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,14-7,54 (m, 7H); 4,73 (m, 1H); 4,16 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,08 (dd, $J = 13,9, 7,3\text{Hz}$, 1H); 2,87 (dd, $J = 13,9, 6,2\text{Hz}$, 1H); 2,64 (s, 3H); MS (396,0);

3-(3-metylbenzoylamino-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlučenina 215); ^1H NMR (CDCl_3): 8,12 (s, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,20-7,47 (m, 8H); 7,12 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,16 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,01 (dd, $J = 13,7, 5,9\text{Hz}$, 1H); 2,86 (dd, $J = 13,8, 6,8\text{Hz}$, 1H); 2,42 (s, 3H); MS: (487,4);

N-[(kyanmetylkarbamoyletyl)propoxy)metyl]benzamid (zlučenina 216); ^1H NMR (DMSO): 9,25 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 8,65 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 5,60 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 1,56 (h, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H);

N-(3-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlučenina 217); ^1H NMR (DMSO): 8,69 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,90 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,2 (m, 5H); 4,54 (m, 1H); 4,13 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 3,73 (s, 2H); 4,46 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); MS: $m/e = 367,81$;

N-[(kyanmetylkarbamoyletyl)(cyklohexyloxy)metyl]benzamid (zlučenina 218); ^1H NMR (DMSO): 9,26 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,55 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,51 (m, 3H); 4,72 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 1,95 (m, 3H); 1,3 (m, 6H); MS: $m/e = 315,8$;

Kyselina N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)jantárová (zlúčenina 219); ^1H NMR (CDCl_3): 4,38 (m, 1H); 4,05 (s, 2H); 2,45 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H); 2,58 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H); 0,8-1,9 (m, 15H); MS: m/e (+1) 309,72;

3-[3-(2-chlór-6-metylfenyl)ureido]-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)benzamid (zlúčenina 220);

terc-butyl 4-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamoyl)-fenylkarbamát (zlúčenina 221);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-pyrid-4-yletyl)benzamid (zlúčenina 222); ^1H NMR (CDCl_3): 8,36 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 7,80 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 7,66 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H); 7,47-7,32 (m, 4H); 7,14 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 4,79 (m, 1H); 4,06 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 3,94 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 3,15 (dd, $J = 6,6\text{Hz}$, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 3,01 (dd, $J = 7,5\text{Hz}$, $J = 14\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 309;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-oxocyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 223); ^1H NMR (CDCl_3): 7,93 (m, 1H); 7,81 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,59-7,44 (m, 3H); 7,13 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,23-4,08 (m, 2H); 2,38-1,25 (m, 11H); MS: ($M^+ + 1$) 328;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4,4-difluórcyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 224); ^1H NMR (CDCl_3): 8,04 (m, 1H); 7,80 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 7,58-7,42 (m, 3H); 7,20 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 4,84 (m, 1H); 4,21-4,03 (m, 2H); 2,20-1,23 (m, 11H); MS: ($M^+ + 1$) 350;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl]tiomorfolín-4-karboxamid (zlúčenina 225); ^1H NMR (DMSO): 7,75 (m, 1H); 4,99 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,7 (m, 4H); 2,61 (m, 4H); 2-0,8 (m, 13H); MS: m/e 339,4;

Kyselina 4-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletylkarbamoyl)-butánová (zlúčenina 226);

N-((kyanmetylkarbamoyl)(fenetyloxy)metyl]benzamid (zlúčenina 227); ^1H NMR (DMSO): 9,30 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,69 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 7,90 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,2 (m, 5H); 5,66 (m, 1H); 4,19 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); MS: m/e = 337,94;

4-amino-N-(1S-kyanmetylkarbamoyletyl-2-cyklohexyletyl)benzamid
(zlučenina 228);

terc-butyl 4-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarbamoyl)piperazín-1-karboxylát (zlučenina 229); ^1H NMR (CDCl_3): 7,46 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,31 (m, 5H); 5,27 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,38 (dd, $J = 13,4, 6,7\text{Hz}$, 1H); 4,15 (dd, $J = 17,3, 5,9\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 17,3, 9,9\text{Hz}$, 1H); 3,73 (s, 2H); 3,42 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H); 3,31 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H); 2,97 (dd, $J = 14,1, 6,7\text{Hz}$, 1H); 2,77 (dd, $J = 13,9, 6,7\text{Hz}$, 1H); 1,46 (s, 9H); MS (462,4);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-4-fur-2-ylkarbonyl-piperazín-1-karboxamid (zlučenina 230); ^1H NMR (CDCl_3): 7,59 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,50 (dd, $J = 2,2, 1,0\text{Hz}$, 1H); 7,30 (m, 5H); 7,05 (dd, $J = 2,4, 0,7\text{Hz}$, 1H); 6,50 (dd, $J = 6,9, 1,7\text{Hz}$, 1H); 5,42 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,42 (dd, $J = 13,3, 6,7\text{Hz}$, 1H); 4,15 (dd, $J = 11,6, 5,9\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 16,2, 7,2\text{Hz}$, 1H); 3,73 (s, 4H); 3,45 (m, 4H); 3,38 (m, 4H); 2,95 (dd, $J = 13,9, 6,4\text{Hz}$, 1H); 2,78 (dd, $J = 13,9, 6,7\text{Hz}$, 1H); MS: (456,2);

etyl 4-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletylkarbamoyl)piperazín-1-karboxylát (zlučenina 231); ^1H NMR (CDCl_3): 7,58 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H); 7,30 (m, 5H); 5,35 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H); 4,41 (dd, $J = 13,3, 6,7\text{Hz}$, 1H); 4,15 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H); 4,10 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,47 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H); 3,34 (t, $J = 3,7\text{Hz}$, 4H); 2,93 (dd, $J = 13,8, 6,4\text{Hz}$, 1H); 2,76 (dd, $J = 13,8, 6,9\text{Hz}$, 1H); 1,26 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H); MS (434,4);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-4-hydroxybenzamid
(zlučenina 232);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-hydroxybenzamid
(zlučenina 233);

N-[2-(1-acetylpiperidín-4-yl)-1S-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid
(zlučenina 234); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 379;

N-[(kyanmetylkarbamoyletyl)(fenylamino)metyl]benzamid (zlučenina 235);
 ^1H NMR (DMSO): 9,02 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,91 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H);

7,86 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,11 (t, $J = 9\text{Hz}$, 2H); 6,78 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 6,65 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 6,08 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 5,87 (m, 1H); 4,20 (t, $J = 3\text{Hz}$, 2H); MS: m/e 308,99;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-metylencyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 236); ^1H NMR (CDCl_3) 7,81-7,75 (m, 3H); 7,58-7,43 (m, 3H); 6,88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,20 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 4,08 (dd, $J = 5,5\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 2,30-1,48 (m, 9H); 1,15-0,96 (m, 2H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 348;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-etylidencyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 237); ^1H NMR: (CDCl_3) 7,87 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,80 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,58-7,43 (m, 3H); 6,94 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 5,12 (q, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,20 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 4,08 (dd, $J = 5,5\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,17-1,50 (m, 8H); 1,53 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H); 1,10-0,91 (m, 2H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 362;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-propylidencyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 238); ^1H NMR: (CDCl_3) 8,15 (m, 1H); 7,81 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7,56-7,41 (m, 3H); 7,22 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 5,05 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,84 (q, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 4,18 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 4,05 (dd, $J = 5,5\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 2,48 (m, 2H); 2,11-1,47 (m, 9H); 1,03-0,90 (m, 2H); 0,90 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 3H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 376;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-etyl piperidín-4-yl)etyl]benzamid (zlúčenina 239); ^1H NMR: (DMSO) 8,68 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,56 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 7,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,54-7,42 (m, 3H); 4,50 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 2,24 (m, 2H); 1,79-1,05 (m, 9H); 0,93 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H); MS: ($\text{M}^+ + 1$) 343;

4-[2-benzoylamino-2S-kyanmetylkarbamoyletyl]-1-metylcyklohexyltrifluoracetát (zlúčenina 240); ^1H NMR: (CDCl_3) 8,25 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 7,80 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,58-7,39 (m, 4H); 4,86 (q, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 4,16 (dd, $J = 5,5\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 4,04 (dd, $J = 5,5\text{Hz}$, $J = 17\text{Hz}$, 1H); 2,28 (m, 2H); 1,84-1,07 (m, 9H); 1,51 (s, 3H); MS: ($\text{M}^+ + 1$) 440;

N-(2-terc-butylidisulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid
(zlučenina 241); ^1H NMR (CDCl_3): 7,83 (m, 1H); 7,65 (m, 1H);
7,55 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,16 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,19
(m, 2H); 3,33 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 1,34 (s, 9H);

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-hydroxycyklohexyl)etyl]benzamid
(zlučenina 242); ^1H NMR: ($\text{CDCl}_3+10\% \text{CD}_3\text{OD}$) 7,75 (d, $J = 7\text{Hz}$,
2H); 7,54-7,35 (m, 3H); 4,60 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 17,5\text{Hz}$,
1H); 4,00 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 3,44 (m, 1H); 1,91 - 1,60 (m,
6H); 1,28-0,90 (m, 5H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 352;

cis-4-(2-benzoylamino-2S-kyanmetylkarbamoyletyl)cyklohexylace-
tát (zlučenina 243); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 394, ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COO}$) 312);

N-[(kyanmetylkarbamoyl)(fenetylsulfanyl)metyl]benzamid
(zlučenina 244); ^1H NMR (DMSO): 9,14 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 9,01
(t, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 7,94 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,2 (m,
5H); 5,88 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 4,22 (m, 2H); 2,90 (m, 4H); MS:
m/e = 354,01;

N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(1-tiazol-2-ylpiperidín-4-yl)etyl]-
benzamid (zlučenina 245); ^1H NMR: ($\text{CDCl}_3+10\% \text{CD}_3\text{OD}$) 7,77 (d, $J =$
7Hz, 2H); 7,51-7,37 (m, 3H); 7,06 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H); 6,48 (d,
 $J = 3,6\text{Hz}$, 1H); 4,68 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H); 4,14 (d, $J = 17,3\text{Hz}$,
1H); 4,01 (d, $J = 17,3\text{Hz}$, 1H); 3,91-3,85 (m, 2H); 2,99-2,89
(m, 2H); 1,90-1,27 (m, 7H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 420;

N-[(kyanmetylkarbamoyl)(cyklohexylsulfanyl)metyl]benzamid
(zlučenina 246); ^1H NMR (DMSO): 9,10 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 8,94
(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H); 7,50 (m, 3H); 5,80
(d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 4,19 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 2,96 (m, 1H); 2,00
(m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,27 (m,
5H); MS: m/e = 331,98;

N-kyanmetyl-3-cyklohexyl-2R-(2-etoxyacetylamino)propionamid
(zlučenina 247);

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-3-metoxypropionamid
(zlučenina 248); ^1H NMR (CDCl_3): 7,68 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 6,66
(d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,52 (dd, $J = 9,4, 13,4\text{Hz}$, 1H); 4,18 (dd,

$J = 5,9, 17,6\text{Hz}$, 1H); 4,06 (dd, $J = 5,9, 17,6\text{Hz}$, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 2,50 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 0,8-1,70 (m, 13H); cis-N-[1S-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-metoxycyklohexyl)etyl]benzamid (zlúčenina 249); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8,01 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,55-7,42 (m, 3H); 6,84 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H); 5,26 (m, 1H); 4,59 (d, $J = 17,2\text{Hz}$, 1H); 4,14 (d, $J = 17,2\text{Hz}$, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,18-0,94 (m, 11H); MS: ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 366;

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-[3-(1-benzylpyrolidín-3R-yl)-3-metylureido]benzamid (zlúčenina 250); ESI-MS m/z 585,3 ($\text{M} + \text{H}^+$);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-[3-(1-benzylpyrolidín-3S-yl)-3-metylureido]benzamid (zlúčenina 251); ESI-MS m/z 585,4 ($\text{M} + \text{H}^+$);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-[3-(4-benzylpiperazín-1-ylkarbonyl)amino]benzamid (zlúčenina 252); ESI-MS m/z 571,2 ($\text{M} + \text{H}^+$);

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-pentafluorbenzylsulfanyletyl)benzamid (zlúčenina 253);

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-naft-2-ylmetylsulfanyletyl]benzamid (zlúčenina 254); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,80 (m, 4H); 7,12-7,74 (m, 9H); 4,80 (m, 1H); 4,10 (m, 3H); 3,75 (s, 2H); 3,02 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 2,2-2,6 (m);

N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)-3-(3-[1,3,4]-tiadiazol-2-ylureido)benzamid (zlúčenina 255); $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ 2,78 (m, 1); 2,89 (m, 1H); 3,79 (s, 2); 4,18 (d, 2); 4,71 (m, 1); 7,23-7,37 (m, 5); 7,45 (t, 1); 7,61 (d, 1); 7,71 (d, 1); 7,99 (s, 1); 8,75 (d, 1); 8,77 (t, 1); 9,08 (s, 1); 9,22 (s, 1); ESI-MS m/z 496,1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

N-[2-(4-chlorbenzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid (zlúčenina 256); $^1\text{H NMR}$: (DMSO) 8,85 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 8,73 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,47 (m, 3H); 7,40-7,33 (m, 4H); 4,69 (dd, $J = 5,2\text{Hz}$, $J = 9,4\text{Hz}$, 1H); 4,16 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 2,90 (dd, $J = 5,2\text{Hz}$, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 2,77

(dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 388/390;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 257); ^1H NMR: (DMSO) 8,87 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 8,74 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,47 (m, 3H); 7,25-7,08 (m, 4H); 4,75 (m, 1H); 4,17 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,98 (dd, $J = 5,2\text{Hz}$, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 2,82 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); 2,31 (s, 3H); MS: ($M^+ + 1$) 368;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3,5-dimetylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 258); ^1H NMR: (DMSO) 8,86 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 8,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,93 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,46 (m, 3H); 6,91 (s, 2H); 6,85 (s, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,17 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,92 (dd, $J = 5,4\text{Hz}$, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 2,76 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); 2,22 (s, 6H); MS: ($M^+ + 1$) 382;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-trifluormetylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 259); ^1H NMR: (DMSO) 8,86 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 8,74 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,93 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,68 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,46 (m, 5H); 4,71 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,88 (s, 2H); 2,92 (dd, $J = 5,4\text{Hz}$, $J = 13,4\text{Hz}$, 1H); 2,79 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 422;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-trifluormetoxymetylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 260); ^1H NMR: (DMSO) 8,86 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 8,74 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,93 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,42 (m, 5H); 7,31 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H); 4,71 (m, 1H); 4,17 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,83 (s, 2H); 2,92 (dd, $J = 5,4\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); 2,79 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 438;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-trifluormetylsulfanylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 261); ^1H NMR: (DMSO) 8,86 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H); 8,75 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H); 7,92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,66 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H); 7,60-7,45 (m, 5H); 4,72 (m, 1H); 4,17 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,86 (s, 2H); 2,92 (dd, $J = 5,4\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); 2,80 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 454;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-nitrobenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 262); ^1H NMR: (DMSO) 8,83 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 8,73 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7,99 (m,

2H); 7,79 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 7,63-7,45 (m, 4H); 4,66 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 5\text{Hz}$, 2H); 3,94 (s, 2H); 2,90-2,49 (m, 2H); MS: ($M^+ + 1$) 399,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-nitrobenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 263); ^1H NMR (DMSO): 8,79 (m, 1H); 8,48 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 7,93 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,75 (dt, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H); 7,52 (m, 5H); 7,26 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,88 (s, 2H); 2,89 (m, 2H); MS: $m/e = 354,97$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-pyrid-3-ylmetylsulfanyletyl)benzamid (zlúčenina 264); ^1H NMR (DMSO): 8,86 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,74 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,53 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H); 8,44 (dd, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 7,54 (m, 3H); 7,34 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 2,84 (m, 2H); MS: $m/e = 355,04$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-pyrid-4-ylmetylsulfanyletyl)benzamid (zlúčenina 265); ^1H NMR (DMSO): 8,85 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 8,75 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,5 (m, 2H); 7,93 (m, 2H); 7,54 (m, 3H); 7,35 (m, 2H); 4,69 (m, 1H); 4,16 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 3,8 (s, 2H); 2,91 (dd, $J = 6,15\text{Hz}$, 1H); 2,79 (dd, $J = 10,15\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e = 355,02$;

3-amino-N-(1S-kyanmetylkarbamoyl)-2-cyklohexyletylbenzamid (zlúčenina 266);

3-amino-N-(2-benzylsulfanyl-1R-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlúčenina 267);

3-amino-N-(1S-kyanmetylkarbamoylpentyl)benzamid (zlúčenina 268);
metyl 2S-benzoylamino-3-cyklohexylpropionylaminokyanacetát (zlúčenina 269); MS: ($M^+ + \text{Na}$) 394;

Kyselina 2S-benzoylamino-3-cyklohexylpropionylaminokyanooctová (zlúčenina 270); MS: ($M^+ + 1$) 358;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3,4-dichlórbenzylsulfanyl)etyl]-benzamid (zlúčenina 271); ^1H NMR (DMSO): 8,8 (d, t, 2H); 7,9 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,1 (m, 4H); 4,7 (m, 1H); 4,2 (s, 2H); 3,7 (s, 2H); 2,9 (m, 1H); 2,3 (s, 3H); MS: $m/e = 368,0$;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-metylbenzylsulfanyl)etyl]-benzamid (zlúčenina 272);

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(4-nitrobenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlučenina 273); ^1H NMR (DMSO): 8,83 (t, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H); 8,72 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 8,17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7,89 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,62-7,45 (m, 5H); 4,67 (m, 1H); 4,15 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H); 3,92 (s, 2H); 2,89 (dd, $J = 5,4\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); 2,77 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, $J = 13,8\text{Hz}$, 1H); MS: ($M^+ + 1$) 399,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-nitrobenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlučenina 274); ^1H NMR (CDCl_3): 8,81 (m, 1H); 8,79 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H); 7,95 (d, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,42-7,65 (m, 6H); 4,63 (m, 1H); 4,05 (m, 4H); 3,80 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 399,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-trifluórmetylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlučenina 275); ^1H NMR (DMSO): 8,86 (m, 1H); 8,74 (d, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H); 7,90 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 4,72 (m, 1H); 4,15 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H); 3,88 (s, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,22-2,74 (m, 7H); MS: m/e (+ 1) 422,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-trifluórmetylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlučenina 276); ^1H NMR: (DMSO): 8,81 (m, 1H); 8,76 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H); 7,85 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,10-7,55 (m, 7H); 4,7 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,80 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 438,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylbenzylsulfanyl)etyl]morfolín-4-karboxamid (zlučenina 277); ^1H NMR (DMSO): 8,7 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,2 (m, 4H); 6,67 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H); 4,4 (m, 1H); 4,2 (s, 2H); 3,7 (s, 2H); 3,5 (t, 4H); 3,3 (t, 4H); 2,7 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); MS m/e 377,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-nitrobenzylsulfanyl)etyl]morfolín-4-karboxamid (zlučenina 278); ^1H NMR (DMSO): 8,67 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 7,97 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H); 7,5 (m, 4H); 4,28 (q, 1H); 4,1 (d, $J = 4\text{Hz}$, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,5 (t, 4H); 3,2 (t, 4H); 2,6 (m, 2H); MS m/e 408,4;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(3-nitrobenzylsulfanyl)etyl]morfolín-4-karboxamid (zlučenina 279); ^1H NMR (DMSO): 8,7 (t, $J = 3\text{Hz}$,

1H); 8,2 (m, 2H); 7,7 (m, 2H); 6,77 (d, J = 3Hz, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,16 (m, 2H); 3,85 (d, J = 2,4Hz, 2H); 3,4 (m, 8H); 2,6 (m, 2H); MS m/e 408;

N-(1S-kyanmetylkarbamoyl-2-cyklohexyletyl)-1,1-dioxo-1λ⁶-
-tiomorfolín-4-karboxamid (zlúčenina 280); ¹H NMR (DMSO): 8,5 (t, J = 3Hz, 1H); 6,9 (d, J = 3Hz, 1H); 4,11 (m, 3H); 3,8 (t, 4H); 3,1 (t, 4H); 1,8-0,8 (m, 13H); MS m/e 370,8;

N-(2-alylsulfanyl-1S-kyanmetylkarbamoyletyl)benzamid (zlúčenina 281); ¹H NMR (DMSO): 8,72 (t, 1H); 8,65 (d, J = 3Hz, 1H); 7,9 (d, 2H); 7,5 (m, 3H); 5,7 (m, 1H); 5,1 (m, 2H); 4,1 (d, J = 3Hz, 2H); 2,8 (m, 2H); MS m/e 304,2;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-fluórbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 282); ¹H NMR (DMSO): 8,85 (m, 1H); 8,72 (d, J = 4,9Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,3Hz, 2H); 7,10-7,63 (m, 7H); 4,62 (m, 1H); 4,08 (d, J = 5,0Hz, 2H); 3,89 (s, 2H); 2,88 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 369,8;

N-[2-(2-chlórbenzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid (zlúčenina 283); ¹H NMR (DMSO): 8,80 (m, 1H); 8,75 (d, J = 4,8Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,2Hz, 2H); 7,12-7,58 (m, 7H); 4,75 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,18 (d, J = 4,8Hz, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,8 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 388,2;

N-[2-(2-brómbenzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid (zlúčenina 284); ¹H NMR (DMSO): 8,85 (m, 1H); 8,73 (d, J = 4,8Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,2Hz, 2H); 7,4-7,65 (m, 5H); 7,37 (t, J = 7,2Hz, 1H); 7,20 (t, J = 7,2Hz, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,08 (d, J = 5,1Hz, 2H); 3,90 (s, 2H); 2,90 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 434,0;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-jódbenzylsulfanyl)etyl]benzamid (zlúčenina 285); ¹H NMR (DMSO): 8,86 (m, 1H); 8,74 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,9 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,83 (d, J = 7,6Hz, 5H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,33 (t, J = 7,7Hz, 1H); 6,99 (t, J = 7,4Hz, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,16 (d, J = 5,5Hz, 2H); 3,83 (s, 2H); 2,88 (m, 2H); MS: m/e (+ 1) 480,0;

N-[2-(4-terc-butyl-benzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl]-benzamid (zlúčenina 286); ^1H NMR (CDCl_3): 8,16 (m, 1H); 7,79 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 7,51 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H); 7,40 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H); 7,19-7,29 (m, 4H); 4,98 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 2,94 (m, 2H);

N-[3-(2-chlórfenylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoylpropyl]benzamid (zlúčenina 287); ^1H NMR (DMSO): 8,73 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,38-7,56 (m, 5H); 7,32 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 7,18 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); MS: $m/e (+ 1) = 385,9$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-3-o-tolylsulfanylpropyl)benzamid (zlúčenina 288); ^1H NMR (DMSO): 8,70 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,45-7,60 (m, 3H); 7,30 (d, $J = 13,3\text{Hz}$, 1H); 7,05-7,21 (m, 3H); 4,61 (dd, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H); 4,13 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H); 3 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); MS: $m/e (+ 1) = 366,0$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-3-pyrid-2-ylsulfanylpropyl)benzamid (zlúčenina 289); ^1H NMR (DMSO): 8,70 (m, 2H); 8,39 (m, 1H); 7,95 (d, $J = 13,5\text{Hz}$, 2H); 7,45-7,68 (m, 4H); 7,29 (d, $J = 13,5\text{Hz}$, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,13 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); MS: $m/e (+ 1) = 353,0$;

terc-butyl 4-(1R-kyanmetylkarbamoyl-2-pyrid-2-ylmetylsulfanyl-etylkarbamoyl)piperidín-1-karboxylát (zlúčenina 290); ^1H NMR (DMSO): 8,72 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 8,48 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H); 8,21 (d, $J = 11,8\text{Hz}$, 1H); 7,75 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 7,38 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 7,25 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,14 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H); 3,93 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 2H); 3,85 (s, 2H); 3,33 (s, 4H); 2,56-2,83 (m, 4H); 2,35 (m, 1H); 1,35 (s, 9H); MS: $m/e (+ 1) = 461,4$;

N-(1R-kyanmetylkarbamoyl-3-pyrid-4-ylsulfanylpropyl)benzamid (zlúčenina 291); ^1H NMR (DMSO): 8,73 (m, 2H); 8,35 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H); 7,95 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,28 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H); 4,62 (q, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H); 4,14 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H); 3,13 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); MS: $m/e (+ 1) = 355,0$;

N-[1-(Kyanmetylkarbamoyl)-2-cykloheptyl]benzamid (zlúčenina 292);
2-Benzylamino-N-kyanmetyl-3-cyklohexylpropionamid (zlúčenina 293).

Príklad 11

Skúška na katepsín B

Pripravajú sa roztoky testovaných zlúčenín s rôznymi koncentráciami v 10 μ l dimetylsulfoxidu (DMSO) a potom sa rozriedia do skúšobného pufru (40 μ l, obsahujúci: N,N,-bis(2-hydroxyetyl)-2-aminoetánsulfonovú kyselinu (BES, 50 mM (pH 6); polyoxyetylén-sorbitanmonolaurát, 0,05%; a ditiotreitól (DTT), 2,5 mM). K rozriedeným roztokom sa pridá ľudský katepsín B (0,025 pmol v 25 μ l skúšobného pufru). Skúšobné roztoky sa miesia 5 až 10 sekúnd na vibračnej platni, obalia sa a inkubujú sa 30 minút pri teplote miestnosti. K skúšobným roztokom sa pridá Z-FR-AMC (20 nmol v 25 μ l skúšobného pufru) a hydrolýza sa sleduje spektrofotometricky pri (λ 460 nm) počas 5 minút. Inhibičné konštanty (K_i) sa počítajú z enzýmových rastových kriviek, pri použití štandardných matematických modelov.

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované horeuvedenou skúškou a bolo zistené, že vykazujú inhibičnú aktivitu voči katepsínu B s K_i menšou alebo rovnou 10 μ M.

Príklad 12

Skúška na katepsín K

Pripravajú sa roztoky testovaných zlúčenín s rôznymi koncentráciami v 10 μ l dimetylsulfoxidu (DMSO) a potom sa rozriedia do skúšobného pufru (40 μ l, obsahujúci: MES, 50mM (pH 5,5); EDTA, 2,5mM; a DTT, 2,5 mM). K rozriedeným roztokom sa pridá ľudský katepsín K (0,0906 pmol v 25 μ l skúšobného pufru). Skúšobné roztoky sa miesia 5 až 10 sekúnd na vibračnej platni, obalia sa a inkubujú sa 30 minút pri teplote miestnosti. K skúšobným roztokom sa pridá Z-Phe-Arg-AMC (4 nmol v 25 μ l skúšobného pufru) a hydrolýza sa sleduje spektrofotometricky pri (λ 460 nm) počas 5 minút. Inhibičné konštanty (K_i) sa

počítajú z enzýmových rastových kriviek, pri použití štandardných matematických modelov.

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované horeuvedenou skúškou a bolo zistené, že vykazujú inhibičnú aktivitu voči katepsínu K s K_i menšou alebo rovnou $10 \mu\text{M}$.

Príklad 13

Skúška na katepsín L

Pripravajú sa roztoky testovaných zlúčenín s rôznymi koncentráciami v $10 \mu\text{l}$ dimetylsulfoxidu (DMSO) a potom sa rozriedia do skúšobného pufru ($40 \mu\text{l}$, obsahujúci: MES, 50 mM , (pH 5,5); EDTA, $2,5 \text{ mM}$; a DTT, $2,5 \text{ mM}$). K rozriedeným roztokom sa pridá ľudský katepsín L ($0,05 \text{ pmol}$ v $25 \mu\text{l}$ skúšobného pufru). Skúšobné roztoky sa miesia 5 až 10 sekúnd na vibračnej platni, obalia sa a inkubujú sa 30 minút pri teplote miestnosti. K skúšobným roztokom sa pridá Z-Phe-Arg-AMC (1 nmol v $25 \mu\text{l}$ skúšobného pufru) a hydrolýza sa sleduje spektrofotometricky pri (λ 460 nm) počas 5 minút. Inhibičné konštanty (K_i) sa počítajú z enzýmových rastových kriviek, pri použití štandardných matematických modelov.

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované horeuvedenou skúškou a bolo zistené, že vykazujú inhibičnú aktivitu voči katepsínu L s K_i menšou alebo rovnou $10 \mu\text{M}$.

Príklad 14

Skúška na katepsín S

Pripravajú sa roztoky testovaných zlúčenín s rôznymi koncentráciami v $10 \mu\text{l}$ dimetylsulfoxidu (DMSO) a potom sa rozriedia do skúšobného pufru ($40 \mu\text{l}$, obsahujúci: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, $2,5 \text{ mM}$; a NaCl, 100 mM). K rozriedeným roztokom sa pridá ľudský katepsín S ($0,158 \text{ pmol}$ v $25 \mu\text{l}$ skúšobného pufru). Skúšobné roztoky sa miesia 5 až 10 sekúnd

na vibračnej platni, obalia sa a inkubujú sa 30 minút pri teplote miestnosti. K skúšobným roztokom sa pridá Z-Val-Val-Arg-AMC (9 nmol v 25 μ l skúšobného pufru) a hydrolýza sa sleduje spektrofotometricky pri (λ 460 nm) počas 5 minút. Inhibičné konštanty (K_i) sa počítajú z enzýmových rastových kriviek, pri použití štandardných matematických modelov.

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované horeuvedenou skúškou a bolo zistené, že vykazujú inhibičnú aktivitu voči katepsínu S s K_i menšou alebo rovnou 10 μ M.

Príklad 15

Ovalbuminový imunologický test na myšiach

Myši C57 (samičky) sa senzitivizujú ovalbuminom (10 μ g, i.p.) podávaným spoločne s adjuvantom (hydroxid hlinitý, 20 mg, i.p.) v dňoch 0 a 12. Myši sa testujú 22, 23 alebo 24 deň vystavením dvakrát na 60 minút aerosolu ovalbuminu (10 g/l), interval 4 hodiny. Myšiam sa podá p.o. alebo vehikulum v množstve 5 ml/kg (0,5% MC/0,2% Tween 80 v H₂O) alebo testovaná zlúčenina v čase 0, 8, 23,5, 29, 33, 48 a 56 hodín.

Myši sa usmrtia s pentobarbitonom i.p. po 86 hodinách (72 hodín po prvom teste). Plúca sa dezinfikujú pre histologické skúmanie ihneď po usmrtení. Plúca sa dezinfikujú s 10% neutrálnym tlmiacim formalínom (NBF) pri tlaku vody 30 cm. Plúca sa odoberú a umiestnia sa do nádob s 10% NBF. Po fixácii v 10% NBF minimálne na 24 hodín sa plúca spracujú alkoholom so zvyšujúcou sa koncentráciou a zalejú sa do vosku. Plúca sa pozdĺž zaistia a od každého zvieraťa sa odreže jedna 2 μ m sekcia na úrovni hlavnej priedušky. Rezy sa zafarbia hematoxylínom a eosínom. Vykoná sa patologické skúmanie každej sekcie a zaznamená sa odstupňovanie.

Histopatologické hodnotenie pľúcneho tkaniva demonštruje protizápalový účinok závislý na dávke na vaskulárnom a mukosálnom riečišti po ošetrení zlúčeninami podľa vynálezu v množstve 0,03 až 30 mg/kg.

Príklad 16

Reprezentatívne farmaceutické formulácie obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I

Orálna formulácia

Zlúčenina všeobecného vzorca I	10-100 mg
Monohydrát kyseliny citrónovej	105 mg
Hydroxid sodný	18 mg
Aromát	
Voda	q.s. 100 ml

Intravenózna formulácia

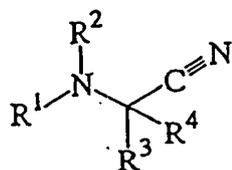
Zlúčenina všeobecného vzorca I	0,1-10 mg
Monohydrát dextrózy	q.s. na prípravu izotonického roztoku
Monohydrát kyseliny citrónovej	1,05 mg
Hydroxid sodný	0,18 mg
Voda pre injekcie	q.s. do 1,0 ml

Tabletková formulácia

Zlúčenina všeobecného vzorca I	1 %
Mikrokryštalická celulóza	73 %
Kyselina stearová	25 %
Koloidný oxid kremičitý	1 %

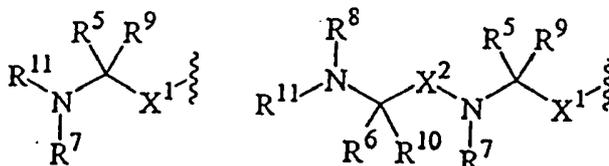
P a t e n t o v é n á r o k y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že



(I)

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)

(b)

X¹ a X² sú -C(O-) alebo -CH₂S(O)₂-;

R⁵ a R⁶ sú vodík alebo (C₁₋₆)alkyl;

R⁷ a R⁸ sú vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo ako je definované ďalej;

R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle (i) (C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný

kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina

vybraná z -X³NR¹²R¹², -X³NR¹²C(O)OR¹², -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²,

-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X³OR¹², -X³SR¹², -X³C(O)OR¹², -X³C(O)NR¹²R¹²,

-X³S(O)₂NR¹²R¹², -X³P(O)(OR¹²)OR¹², -X³OP(O)(OR¹²)OR¹², -X³NR¹²C(O)R¹³,

-X³S(O)R¹³, -X³S(O)₂R¹³, -X³C(O)R¹³, -X³C(O)R¹⁴, -X³C(O)OR¹⁴,

-X³OC(O)R¹⁴, -X³NR¹⁵C(O)R¹⁴, -X³NR¹⁵C(O)OR¹⁴, -X³C(O)NR¹⁴R¹⁵,

-X³S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -X³NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, -X³NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, -X⁴SR¹⁴,

-X⁴S(O)R¹⁴, -X⁴S(O)₂R¹⁴, -X⁴OR¹⁴ alebo -X⁴NR¹⁴R¹⁵, kde X³ je (C₁₋₆)

alkylén, X⁴ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R¹² je pri každom

výskyte nezávisle vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom

substituovaný (C₁₋₃)alkyl, R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom

substituovaný (C₁₋₃)alkyl, R¹⁴ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl,

hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl,

hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R¹⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a kde R¹⁴ v rámci uvedeného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde -X⁴ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R¹⁶ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁷ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) skupina vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde v rámci R⁹ a/alebo R¹⁰ môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR⁴)OR¹², -X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; alebo

R^9 tvorí spoločne s R^7 a/alebo R^{10} tvorí spoločne s R^8 trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou; a

R^{11} je $-X^5X^6R^{18}$, kde X^5 je $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^6 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{19}-$, kde R^{19} je vodík alebo (C_1-6) alkyl a R^{18} je (i), (C_1-10) alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$, kde R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, R^{20} je (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, (C_6-12) aryl (C_0-6) alkyl, hetero (C_5-12) aryl (C_0-6) alkyl, (C_9-12) bicykloaryl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_8-12) bicykloaryl (C_0-6) alkyl a R^{21} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_1-6) alkyl, alebo (ii) (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, (C_6-12) aryl (C_0-6) alkyl, hetero (C_5-12) aryl (C_0-6) alkyl, (C_9-12) bicykloaryl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_8-12) bicykloaryl (C_0-6) alkyl alebo (iii) (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, fenyl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_5-6) aryl (C_0-6) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-X^4OR^{22}$, $-X^4SR^{22}$, $-X^4S(O)R^{22}$, $-X^4S(O)_2R^{22}$, $-X^4C(O)R^{22}$, $-X^4C(O)OR^{22}$, $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ alebo $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$, kde X^4 má význam uvedený hore, R^{22} je (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, fenyl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_5-6) aryl (C_0-6) alkyl a R^{23} pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C_1-6) alkyl; a kde v rámci R^{11} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle

vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore;

R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej;

R³ je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R⁴ je (i) vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)R¹⁴, -NR¹⁵C(O)OR¹⁴, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ alebo -NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, kde R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ majú význam uvedený hore, alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde R⁹ a/alebo R¹⁰ s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano,

halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹² a R¹³ majú význam uvedený hore; alebo

R⁴ a R² spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo

R⁴ a R³ spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R⁴ a R³ viazané, tvoria (C₃₋₈)cykloalkylénovú alebo (C₃₋₈)heterocykloalkylénovú skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že:

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca (a), kde vo vzorci (a):

X¹ je -C(O-);

R⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl;

R⁷ je vodík alebo metyl;

R⁹ znamená (i) (C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný s -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)R¹⁴, -NR¹⁵C(O)OR¹⁴, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ alebo -NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, kde R¹⁴ je (C₃₋₁₀)cykloalkyl (C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₀)cykloalkyl (C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl (C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₀)aryl (C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₀)polycykloaryl (C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₀)polycykloaryl (C₀₋₆)alkyl a R¹⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a kde v R¹⁴ uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X³OR¹⁶, -X³SR¹⁶, -X³S(O)R¹⁶, -X³S(O)₂R¹⁶, -X³C(O)R¹⁶,

$-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$, $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$,
 $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo
 $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^3 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je
vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{5-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl
alebo hetero (C_{8-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (ii) skupina,
vybraná zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) -
alkyl, hetero (C_{3-10}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{5-10}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl
alebo hetero (C_{8-10}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a kde uvedený
cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový,
polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne
substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahrnuje
 $-R^{16}$, $-X^3OR^{16}$, $-X^3SR^{16}$, $-X^3S(O)R^{16}$, $-X^3S(O)_2R^{16}$, $-X^3C(O)R^{16}$,
 $-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$, $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$,
 $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo
 $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^3 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore;
kde v R^9 môže byť ktorýkoľvek prítomný alicyklický alebo
aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 skupinami
nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{1-6}) alkyl,
 (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný $(C_{1-}$
 $-4)$ alkyl, nitro, $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$,
 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$,
 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OC(O)R^{13}$,
 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$ a $X^3C(O)R^{13}$, kde X^3 má
význam uvedený hore, R^{12} znamená pri každom výskyte nezávisle
vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a
 R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl; a
 R^{11} je $-X^4X^5R^{18}$, kde X^4 je $C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^5 je väzba, $-O-$
alebo $-NR^{19}-$, kde R^{19} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{18} je (i) $(C_{1-}$
 $-6)$ alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl

(C₀₋₆)alkyl alebo (iii) (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súbory, ktorý zahŕňa -X⁹OR²⁴, -X⁹C(O)R²⁴, -X⁹C(O)OR²⁴, -X⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁵C(O)R²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)OR²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -X⁹NR²⁵C(NR²⁵)NR²⁴R²⁵, kde X⁹ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R²⁴ je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v R¹¹ môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, -OR¹², -X³SR¹², -C(O)OR¹² a -X³NR¹²C(O)OR¹², kde X³ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén a R¹² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl;

R² je vodík;

R³ je vodík alebo (C₁₋₄)alkyl alebo spolu s R⁴ a s atómom uhlíka tvoria R³ a R⁴ (C₃₋₈)cykloalkylénovú skupinu; a

R⁴ je vodík alebo ako je definované hore; a N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že:

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca (a), kde vo vzorci (a):

R⁵ a R⁷ sú vždy vodík;

R⁹ znamená (i) (C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný s -OR¹⁴, alebo -SR¹⁴, kde R¹⁴ je (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl, bifenylyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₆)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, fenyl(C₀₋₆)alkyl, bifenylyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₁₀)aryl(C₀₋₆)alkyl; kde v rámci R⁹ ktorýkoľvek prítomný alicyklický alebo aromatický kruh môže

byť substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X³NR¹²R¹², -X³NR¹²C(O)OR¹², -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X³OR¹², -X³SR¹², -X³C(O)OR¹², -X³C(O)NR¹²R¹², -X³S(O)₂NR¹²R¹², -X³P(O)(OR³)OR¹², -X³OP(O)(OR³)OR¹², -X³OC(O)R¹³, -X³NR¹²C(O)R¹³, -X³S(O)R¹³, -X³S(O)₂R¹³ a X³C(O)R¹³, kde X³ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R¹² znamená pri každom výskyte nezávisle vodík, (C₁₋₃)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl a R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl; a

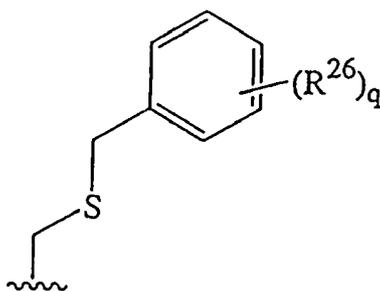
R¹¹ je -X⁴X⁵R¹⁸, kde X⁴ je C(O)-, X⁵ je väzba a R¹⁸ je (i) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -X⁹OR²⁴, -X⁹C(O)R²⁴, -X⁹C(O)OR²⁴, -X⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁵C(O)R²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)OR²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -X⁹NR²⁵C(NR²⁵)NR²⁴R²⁵, kde X⁹ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R²⁴ je fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v R¹¹ môže byť ktorýkoľvek aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, -OR¹², -X³SR¹², -C(O)OR¹² a -X³NR¹²C(O)OR¹², kde X³ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén a R¹² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a

R³ a R⁴ sú obidve vodík; a N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčenina podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vo vzorci (a) R⁹ znamená cyklohexylmetyl, že uvedený cyklohexyl môže byť substituovaný 1 až 5 skupinami nezávisle

vybranými z (C₁₋₄)alkylu, (C₁₋₆)alkylidénu alebo -X³OC(O)R¹³ alebo fenylmetylsulfanylmetyl alebo fenylsulfanyletyl, kde uvedený fenyl môže byť substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₄)alkyl, kyano, halo, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -OR¹², -SR¹² a -C(O)OR¹², kde R¹² je vodík, (C₁₋₃)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl a R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl a R¹¹ je benzoyl, furylkarbonyl, fenylbenzoyl, pyridyltienylkarbonyl, benzoylbenzoyl, tienylkarbonyl, morfolinylkarbonyl, fenylureidobenzyl, cyklohexenylkarbonyl alebo piperazinylkarbonyl, kde v R¹¹ môže byť ktorýkoľvek prítomný aromatický kruh substituovaný 1 až 2 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, terc-butoxykarbonylamino, terc-butoxykarbonylamino-metyl, bróm, chlór, etoxy, fluór, hydroxy, metoxy a metylsulfanyl; a N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vo vzorci (a) R⁹ znamená skupinu nasledujúceho všeobecného vzorca:



kde q je 0 až 5 a R²⁶ sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₄)alkyl, kyano, halo, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -OR¹², -SR¹² a -C(O)OR¹², kde R¹² je vodík, (C₁₋₃)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl a R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný

(C₁₋₃)alkyl; a N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

6. Zlúčenina podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vo vzorci (a) R⁹ znamená benzylsulfanylmetyl, 2-brómbenzylsulfanylmetyl, 2-chlórbenzylsulfanyl, 2-(2-chlórphenylsulfanyl)etyl, cyklohexyl, 4-etylidencyklohexyl, 2-jódbenzylsulfanylmetyl, 2-metylbenzylsulfanylmetyl, 3-metyl-3-trifluórkarbonyloxycyklohexylmetyl, 4-metylencyklohexylmetyl alebo 2-nitrobenzylsulfanylmetyl a R¹¹ je terc-butoxykarbonylaminobenzoyl, 3-terc-butoxykarbonylaminometylbenzoyl, 2-(3,5-dimetoxyfenyl)thiazol-4-ylkarbonyl, fur-3-alkylkarbonyl, 4-metoxybenzoyl, 3-metylbenzoyl, 3-fenoxybenzoyl, 5-pyrid-2-yltien-2-ylkarbonyl, 3-benzoylbenzoyl, 4-metylbenzoyl, tien-2-ylkarbonyl, morfolín-4-ylkarbonyl, 5-brómtien-2-ylkarbonyl, 5-chlórtien-2-ylkarbonyl, 5-metyltien-2-ylkarbonyl, 2-(2-chlór-6-metylfenyl)ureidobenzoyl, cyklohexyl-1-en-1-ylkarbonyl, 3-etoxybenzoyl, 3-fluórbenzoyl, 4-fluórbenzoyl a piperidín-1-ylkarbonyl; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa:

N-(2-benzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyl-4-hydroxybenzamid;

N-[2-(2-brómbenzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyl]benzamid;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-jódbenzylsulfanyl)]benzamid;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-kyanbenzylsulfanyl)etyl]

morfolino-4-karbomaxid;

N-[3-(2-chlórphenylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoylpropyl]benzamid;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-nitrobenzylsulfanyl)etyl]

morfolín-4-karboxamid;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylsulfanyl)etyl]morfolino-4-karbomaxid; a

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylbenzylsulfanyl)etyl]benzamid; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

8. Farmaceuticky prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo jej N-oxidový derivát, preliečivý derivát, chránený derivát, jednotlivý izomér a zmesi izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ v zmesi s jedným alebo viacerými vhodnými pomocnými látkami.

9. Spôsob liečenia choroby živočícha, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita cysteínovej proteázy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že spôsob zahrnuje podanie živočíchovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1; alebo jej N-oxidového derivátu, preliečivého derivátu, jednotlivého izoméru alebo zmesi izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cysteínová proteáza je katepsín S.

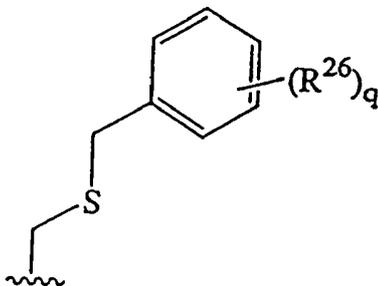
11. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že choroba je autoimúnna choroba, alergická choroba, alogénna imúnna odozva, choroba zahrnujúca prebytok elastolýzy, kardiovaskulárna choroba alebo choroba zahrnujúca tvorbu vlákna.

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že choroba je vybraná zo súboru, ktorý zahrnuje juvenilný

začiatok diabetu, násobnú sklerózu, prostý pemfigus, Gravesovu chorobu, ťažkú myasténiu, systemický lupus, erythematodes, reumatickú artritídu, Hashimotovu thyroiditídu, astmu, odmietnutie orgánových implantátov alebo tkanivových implantátov, chronickú obštruktívnu pulmonárnu chorobu, bronchitídu, nadmernú elastolýzu priedušiek pri astme a bronchitíde, pneumonitídu, pretrhnutie plátov, ateróm a systematickú amyloidózu.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je skupina všeobecného vzorca (a), kde X^1 je $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry, zmesi izomérov; alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

14. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 a 13, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je skupina všeobecného vzorca (a), kde R^9 je skupina všeobecného vzorca



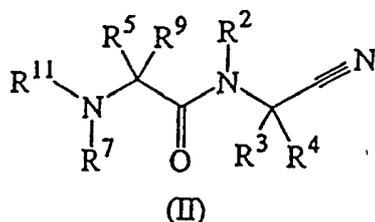
kde q je 0 až 5 a R^{26} sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo súboru, ktorý zahŕňa (C_1-4) alkyl, kyano, halo, halogénom substituovaný (C_1-4) alkyl, nitro, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, kde R^{12} je vodík, (C_1-3) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_1-3) alkyl a R^{13} je (C_1-6) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_1-3) alkyl; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

15. Zlúčenina podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aspoň jedna skupina R^{26} je viazaná k benzénovému kruhu v polohe 2; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

16. Zlúčenina podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, benzénový kruh je substituovaný skupinou R^{26} v 2-polohe, kde R^{26} sa vyberie nezávisle pri každom výskyte zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-4}) alkyl, kyano, halo, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$ a $-C(O)OR^{12}$, kde R^{12} je vodík, (C_{1-3}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

17. Zlúčenina podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^{26} je difluórmetoxy; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

18. Zlúčenina všeobecného vzorca II:



kde

R^2 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej;

R^3 je vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R^4 je (i) vodík alebo (C_{1-6}) alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$,

$-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$,
 $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$,
 $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$,
 $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)R^{14}$,
 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo
 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, kde R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík
alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl
alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12})
aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycyklo-
aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15}
je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde v rámci R^{14} uvedený
cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový,
polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne
substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa
 $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$,
 $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$,
 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo
 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylénová
skupina, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12})
aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycyklo-
aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo
(ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{3-12})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12})
aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycyklo-
aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl, kde
uvedený cykloalkylový heterocykloalkylový, arylový,
heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový
kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru,
ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$,
 $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$,
 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$

alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde v rámci R^4 môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $X^4C(O)R^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore alebo

R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo

R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 viazané tvoria (C_{3-8}) cykloalkylénovú alebo (C_{3-8}) heterocykloalkylénovú skupinu;

R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^7 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^4 , R^{14} a R^{15} majú význam uvedený hore a kde v R^9 uvedený arylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore; a

R^{11} je $-X^5X^6R^{18}$, kde X^5 je $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^6 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{19}$, kde R^{19} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{18} je (i) (C_{1-10}) alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$,

$-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$,
 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{20}$,
 $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$,
 $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo
 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$, kde R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, R^{20} je
 (C_{3-12}) cykloalkyl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{3-12})cykloalkyl(C_{0-6})alkyl,
 (C_{6-12}) aryl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{5-12})aryl(C_{0-6})alkyl, (C_{9-12}) -
bicykloaryl(C_{0-6})alkyl alebo hetero(C_{8-12})bicykloaryl(C_{0-6})alkyl
a R^{21} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl
alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{3-12})cykloalkyl-
(C_{0-6})alkyl, (C_{6-12}) aryl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{5-12})aryl(C_{0-6})alkyl,
 (C_{9-12}) bicykloaryl(C_{0-6})alkyl alebo hetero(C_{8-12})bicykloaryl(C_{0-6} -
 C_{0-6})alkyl alebo (iii) (C_{3-6}) cykloalkyl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{3-6})-
cykloalkyl(C_{0-6})alkyl, fenyl(C_{0-6})alkyl alebo hetero(C_{5-6})aryl-
(C_{0-6})alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový,
fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný
skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-X^4OR^{22}$, $-X^4SR^{22}$,
 $-X^4S(O)R^{22}$, $-X^4S(O)_2R^{22}$, $-X^4C(O)R^{22}$, $-X^4C(O)OR^{22}$, $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$,
 $-X^4NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ alebo
 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$, kde X^4 má význam uvedený hore a R^{22} je
 (C_{3-6}) cykloalkyl(C_{0-6})alkyl, hetero(C_{3-6})cykloalkyl(C_{0-6})alkyl,
fenyl(C_{0-6})alkyl alebo hetero(C_{5-6})aryl(C_{0-6})alkyl a R^{23} je pri
každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; a kde v rámci
 R^{11} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový
systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými
zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano,
halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$,
 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$,
 $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$,
 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$,
 $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $X^4C(O)OR^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú
význam uvedený hore; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé
deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi
izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

19. Zlúčenina podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že:

R^2 je vodík;

R^3 je vodík, metyl alebo s R^4 a s atómom uhlíka ku ktorému sú viazané, tvoria (C_{3-8}) cykloalkylénovú skupinu;

R^4 je vodík, metyl alebo má význam uvedený hore;

R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^7 je vodík alebo metyl;

R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{14} je (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde v R^9 uvedený arylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{1-6}) alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} pri každom výskyte nezávisle znamená vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl; a

R^{11} je $-X^4X^5R^{18}$, kde X^4 je $C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^5 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{19}-$, kde R^{19} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{18} je (i) (C_{1-10}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahrnuje $-X^9OR^{24}$, $-X^9C(O)R^{24}$, $-X^9C(O)OR^{24}$, $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$, $-X^9NR^{24}R^{25}$, $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$, $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$, $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ alebo $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$, kde X^9 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{24} je (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,

fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl a R²⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; a kde v R¹¹ môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, -OR¹², -X³SR¹², -C(O)OR¹², a -X³NR¹²C(O)OR¹², kde X³ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén a R¹² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl; jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

20. Zlúčenina podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že

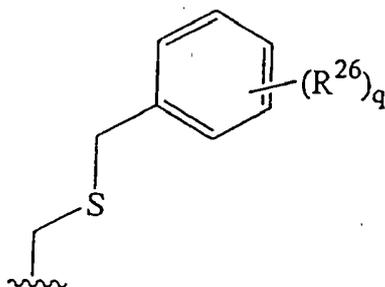
R³, R⁴, R⁵ a R⁷ sú vždy vodík;

R⁹ znamená benzyl, benzyloxymetyl, benzylsulfanyletyl, benzylsulfanymetyl, benzylsulfinymetyl, indolylmetyl, naftylmetyl, fenetyl, fenoxyletyl, fenylamino, pyridylmetyl, pyridylsulfanyletyl, fenylsulfanyletyl, tiazolyl alebo tienyl, kde aromatický kruh s významom R⁹ môže byť substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴C(O)R¹², -X⁴SR¹², kde X⁴ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R¹² pri každom výskyte nezávisle znamená vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl a R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl; a

R¹¹ je -X⁴X⁵R¹⁸, kde X⁴ je -C(O)-, X⁵ je väzba a R¹⁸ je (i) (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) fenyl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₅₋₆)aryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa zahŕňa -X⁹OR²⁴, -X⁹C(O)R²⁴, -X⁹C(O)OR²⁴, -X⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁴R²⁵, -X⁹NR²⁵C(O)R²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)OR²⁴, -X⁹NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -X⁹NR²⁵C(NR²⁵)NR²⁴R²⁵, kde

X^9 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{24} je fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl a R^{25} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; a kde v R^{11} môže byť ktorýkoľvek aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, $-OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ a $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, kde X^3 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén a R^{12} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

21. Zlúčenina podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^9 je skupina všeobecného vzorca:



kde q je 0 až 5 a R^{26} sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-4}) alkyl, kyano, halo, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$ a $-C(O)OR^{12}$, kde R^{12} je vodík, (C_{1-3}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) -alkyl a R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) -alkyl; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

22. Zlúčenina podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^9 je 4-aminobenzyl, benzyl, benzyloxymetyl, 2-benzylsulfanyletyl, benzylsulfanylmetyl, 2-brómbenzylsulfanylmetyl, 4-terc-butylbenzylsulfanylmetyl, 2-chlórbenzyl, 4-chlórbenzyl, 2-chlórbenzylsulfanylmetyl, 4-chlórbenzylsulfa-

nylmetyl, 2-(2-chlórfenylsulfanyl)etyl, 4-kyanobenzyl, 3,4-dichlórbenzylsulfanylmetyl, 1,6-dichlórbenzyl, 3,5-dimetylbenzylsulfanylmetyl, 2-fluórbenzyl, 4-fluórbenzyl, 2-fluórbenzylsulfanylmetyl, 1-formylindol-3-ylmetyl, indol-3-ylmetyl, 2-jódbenzylsulfanylmetyl, 2-metylbenzylsulfanylmetyl, 3-metylbenzylsulfanylmetyl, 4-metylbenzylsulfanylmetyl, 2-(2-metylfenylsulfanyl)etyl, 4-metoxýbenzyl, 4-metoxýbenzylsulfanylmetyl, 4-metoxýbenzylsulfanylmetyl, naft-2-ylmetyl, naft-2-ylmetylsulfanylmetyl, 3-nitrobenzyl, 1-nitrobenzylsulfanylmetyl, 2-nitrobenzylsulfanylmetyl, 3-nitrobenzylsulfanylmetyl, 4-nitrobenzylsulfanylmetyl, 4-nitrobenzyl, pentafluórbenzylsulfanylmetyl, fenylamino, fenetyl, fenetyloxy, 2-fenoxyetyl, 2-fenoxyetyl, 2-fenylsulfanyletyl, pyrid-4-ylmetyl, pyrid-2-ylmetylsulfanylmetyl, pyrid-3-ylmetylsulfanylmetyl, pyrid-4-ylmetylsulfanylmetyl, 2-pyrid-2-ylsulfanyletyl, 2-pyrid-4-ylsulfanyletyl, tiazol-5-yl, tien-2-ylmetyl, 4-trifluórmetylbenzylsulfanylmetyl, 3-trifluórmetoxýbenzylsulfanylmetyl, 3-trifluórmetoxýbenzylsulfanylmetyl, 4-trifluórmetoxýbenzylsulfanylmetyl alebo 4-trifluórsulfanylbenzylsulfanylmetyl a jej N-oidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov a farmaceuticky prijateľné soli.

23. Zlúčenina podľa nároku 22, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že sa vyberie zo skupiny, ktorá obsahuje:

N-(2-benzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl-4-hydroxybenzamid;
 N-[2-(2-brómbenzylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoyletyl]benzamid;
 N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-jódbenzylsulfanyl)etyl]benzamid;
 N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-kyanbenzylsulfanyl)etyl]-
 morfolino-4-karboxamid;
 N-[3-(2-chlórfenylsulfanyl)-1R-kyanmetylkarbamoylpropyl]benzamid;
 N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-nitrobenzylsulfanyl)etyl]-
 morfolín-4-karboxamid;

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylsulfanyl)etyl]morfolino-4-karboxamid; a

N-[1R-kyanmetylkarbamoyl-2-(2-metylbenzylsulfanyl)etyl]-benzamid; a jej N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a jej farmaceuticky prijateľné soli.

24. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku na použitie v lekárstve.

25. Zlúčenina alebo farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku na použitie liečby živočícha, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita cysteínovej proteázy.

26. Zlúčenina alebo farmaceutický prostriedok na použitie podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cysteínová proteáza je katepsín S.

27. Zlúčenina alebo farmaceutický prostriedok na použitie podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa používa na liečenia astmy.

28. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku na prípravu liečiva pre liečbu živočícha, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita cysteínovej proteázy.

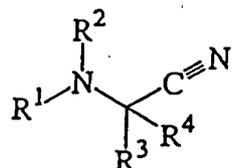
29. Použitie podľa nároku 28, na liečbu choroby živočícha, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita katepsínu S.

30. Použitie podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa používa na liečbu astmy.

31. Zlúčenina alebo farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku a protizápalové činidlo ako kombinačný preparát pre súčasné, oddelené alebo sekvenčné použitie pri liečbe astmy.

32. Zlúčenina, farmaceutický prostriedok alebo ich použitie v podstate ako je opísané v príkladoch.

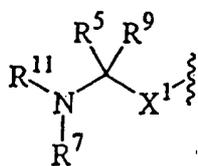
33. Spôsob liečenia choroby u človeka, kde sa na patológii a/alebo symptomatológii choroby podieľa aktivita katepsínu S, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že spôsob zahrnuje podanie živočíchovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



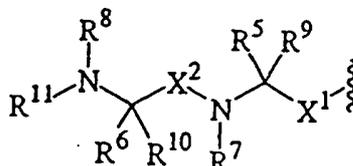
(I)

kde

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)



(b)

kde

X^1 a X^2 sú $-C(O-)$ alebo $-CH_2S(O)_2-$;

R^5 a R^6 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^7 a R^8 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej;

R^9 a R^{10} sú nezávisle (i) (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina vybraná z $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$, $-X^3C(O)R^{13}$, $-X^3C(O)R^{14}$, $-X^3C(O)OR^{14}$,

$=X^3OC(O)R^{14}$, $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$, $=X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$, $=X^3C(O)NR^{14}R^{15}$,
 $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, $-X^4SR^{14}$,
 $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, $-X^4OR^{14}$ alebo $-X^4NR^{14}R^{15}$, kde X^3 je
 (C_{1-6}) alkylén, X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{12} je pri každom
výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom
substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom
substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl,
hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl
alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo
 (C_{1-6}) alkyl a kde R^{14} v rámci uvedeného cykloalkylového,
heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového,
polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je
prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý
zahrnuje $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$,
 $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$,
 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$
alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo alebo
 (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) -
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) poly-
cykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl
alebo (iii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahrnuje
 (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) poly-
cykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl,
kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový,
heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový
kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru,
ktorý zahrnuje $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$,
 $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$,
 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$
alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený

hore; a kde v rámci R^9 a/alebo R^{10} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^4)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $-X^4C(O)R^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, alebo

R^9 tvorí spoločne s R^7 a/alebo R^{10} tvorí spoločne s R^8 trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou; a

R^{11} je $-X^5X^6R^{18}$, kde X^5 je $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$ alebo $-S(O)_2-$, X^6 je väzba, $-O-$ alebo $-NR^{19}-$, kde R^{19} je vodík, alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{18} je (i) (C_{1-10}) alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$, kde R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, R^{20} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) -bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{21} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) -cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný

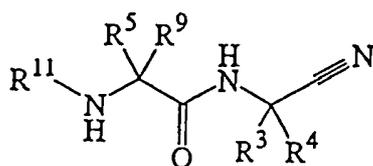
skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahrnuje $-X^4OR^{22}$, $-X^4SR^{22}$, $-X^4S(O)R^{22}$, $-X^4S(O)_2R^{22}$, $-X^4C(O)R^{22}$, $-X^4C(O)OR^{22}$, $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ alebo $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$, kde X^4 má význam uvedený hore a R^{22} je (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-6) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, fenyl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_5-6) aryl (C_0-6) alkyl a R^{23} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_1-6) alkyl; a kde v rámci R^{11} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahrnuje (C_1-6) alkyl, (C_1-6) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_1-4) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $X^4C(O)OR^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore;

R^2 je vodík alebo (C_1-6) alkyl alebo má význam uvedený ďalej;

R^3 je vodík, (C_1-6) alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

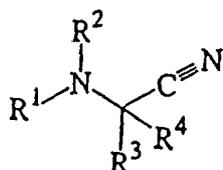
R^4 je (i) vodík alebo (C_1-6) alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)R^{14}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} majú význam uvedený hore alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahrnuje (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, (C_6-12) aryl (C_0-6) alkyl, hetero (C_5-12) aryl (C_0-6) alkyl, (C_9-12) polycykloaryl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_8-12) polycykloaryl (C_0-6) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahrnuje $-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$,

$-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$, $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$,
 $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$,
 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde
 X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde R^9 a/alebo R^{10}
s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo
aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1
až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý
zahrnuje (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom
substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$,
 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$,
 $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$,
 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$
a $X^4C(O)OR^{13}$, kde X^4 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore; alebo
 R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo
fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú
s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo
 R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 spolu
viazané tvoria (C_{3-8}) cykloalkylénovú alebo (C_{3-8}) heterocyklo-
alkylénovú skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé
deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi
izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli, ale s výnimkou
zlúčenín všeobecného vzorca



kde R^3 a R^4 sú každý vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo spoločne
s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria (C_{3-5}) cyklo-
alkylén; R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; R^9 je (C_{6-12}) aryl
 (C_{1-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{4-5}) alkyl alebo
cyklohexylmetyl; a R^{11} je $C(O)R^{18}$ kde R^{18} je hetero $(C_{3-}$
 $-12)$ cykloalkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl $(C_{0-}$
 $-6)$ alkyl.

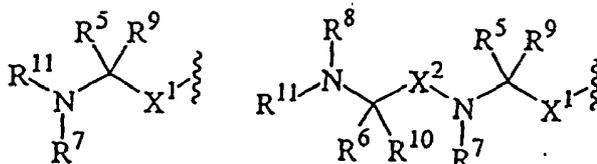
34. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I:



(I)

kde

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)

(b)

kde

X¹ a X² sú -C(O-) alebo -CH₂S(O)₂-;

R⁵ a R⁶ sú vodík alebo (C₁₋₆)alkyl;

R⁷ a R⁸ sú vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo ako je definované ďalej;

R⁹ a R¹⁰ sú nezávisle (i) (C₁₋₆)alkyl, prípadne

substituovaný kyanoskupinou, halogénom alebo nitro alebo (ii) skupina vybraná z -X³NR¹²R¹², -X³NR¹²C(O)OR¹², -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X³OR¹², -X³SR¹², -X³C(O)OR¹², -X³C(O)NR¹²R¹², -X³S(O)₂NR¹²R¹², -X³P(O)(OR¹²)OR¹², -X³OP(O)(OR¹²)OR¹², -X³NR¹²C(O)R¹³, -X³S(O)R¹³, -X³S(O)₂R¹³, -X³C(O)R¹³, -X³C(O)R¹⁴, -X³C(O)OR¹⁴, -X³OC(O)R¹⁴, -X³NR¹⁵C(O)R¹⁴, -X³NR¹⁵C(O)OR¹⁴, -X³C(O)NR¹⁴R¹⁵, -X³S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -X³NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵, -X³NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, -X⁴SR¹⁴, -X⁴S(O)R¹⁴, -X⁴S(O)₂R¹⁴, -X⁴OR¹⁴ alebo -X⁴NR¹⁴R¹⁵, kde X³ je (C₁₋₆)alkylén, X⁴ je väzba alebo (C₁₋₆)alkylén, R¹² je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl, R¹³ je (C₁₋₆)alkyl alebo halogénom substituovaný (C₁₋₃)alkyl, R¹⁴ je (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl a R¹⁵ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a kde R¹⁴ v rámci uvedeného cykloalkylového,

heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa

$-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$,
 $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$,
 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo
 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén,
 R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa

$-R^{16}$, $-X^4OR^{16}$, $-X^4SR^{16}$, $-X^4S(O)R^{16}$, $-X^4S(O)_2R^{16}$, $-X^4C(O)R^{16}$,
 $-X^4C(O)OR^{16}$, $-X^4OC(O)R^{16}$, $-X^4NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$,
 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo
 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^4 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde v rámci R^9 a/alebo R^{10} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^4)OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$ a $-X^4C(O)R^{13}$, kde X^4 , R^{12} , a R^{13} majú význam uvedené hore; alebo R^9 tvorí spolu s R^7 a/alebo R^{10} tvorí spoločne s R^8 trimetylénovú,

tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou; a

R^{11} je $X^5X^6R^{18}$, kde X^5 je $-C(O)-$, alebo $-S(O)_2-$, X^6 je väzba, $-O-$ alebo $=NR^{19}=$, kde R^{19} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{18} je (i) (C_{1-10}) alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $=OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$, kde R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, R^{20} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) -bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{21} je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo (ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo (iii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) -cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-X^4OR^{22}$, $-X^4SR^{22}$, $-X^4S(O)R^{22}$, $-X^4S(O)_2R^{22}$, $-X^4C(O)R^{22}$, $-X^4C(O)OR^{22}$, $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{22}R^{23}$, $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$, $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ alebo $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$, kde X^4 má význam uvedený hore, R^{22} je (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl a R^{23} pri každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; a kde v rámci R^{11} môže byť ktorýkoľvek alicyklický alebo aromatický kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylidén

kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴P(O)(OR³)OR¹², -X⁴OP(O)(OR³)OR¹², -X⁴OC(O)R¹³, -X⁴NR¹²C(O)R¹³, -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³ a =X⁴C(O)R¹³, kde X⁴, R¹², a R¹³ majú význam uvedené hore;

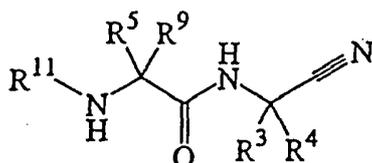
R² je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej;

R³ je vodík, (C₁₋₆)alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a

R⁴ je (i) vodík alebo (C₁₋₆)alkyl, kde uvedený alkyl je prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, -NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹², -SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹², -OP(O)(OR¹²)OR¹², =NR¹²C(O)R¹³, =S(O)R¹³, =S(O)₂R¹³, =C(O)R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -OC(O)OR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)R¹⁴, -NR¹⁵C(O)OR¹⁴, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ alebo -NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵, kde R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ majú význam uvedený hore,

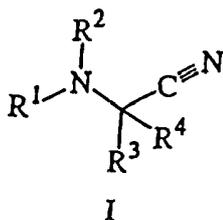
alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa -R¹⁶, -X⁴OR¹⁶, -X⁴SR¹⁶, -X⁴S(O)R¹⁶, -X⁴S(O)₂R¹⁶, -X⁴C(O)R¹⁶, -X⁴C(O)OR¹⁶, -X⁴OC(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶, -X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X⁴, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore; a kde R⁹ a/alebo R¹⁰ s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro, -X⁴NR¹²R¹²,

$-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$,
 $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$,
 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^4OC(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$
 a $X^4C(O)R^{13}$, kde X^4 , R^{12} , a R^{13} majú význam uvedený hore; alebo
 R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo
 fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú
 s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo
 R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 viazané,
 tvoria (C_{3-8}) cykloalkylénovú alebo (C_{3-8}) heterocykloalkylénovú
 skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty,
 chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich
 farmaceuticky prijateľné soli, okrem zlúčenín všeobecného
 vzorca



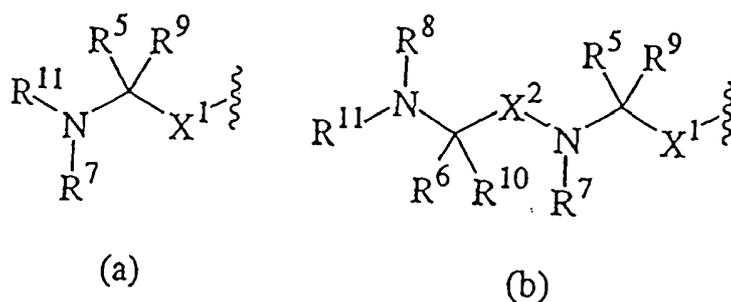
kde R^3 a R^4 sú každý vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo spoločne
 s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané tvoria (C_{3-5}) cykloal-
 kylén; a R^5 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; R^9 je (C_{6-12}) aryl (C_{1-6})
 alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{4-5}) alkyl alebo
 cyklohexylmetyl; a
 R^{11} je $C(O)R^{18}$ kde R^{18} je hetero (C_{3-12}) cykloalkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6})
 alkyl alebo hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl na prípravu liečiva
 na liečenie choroby živočicha, kde sa na patológii a/alebo
 symptomatológii choroby podieľa aktivita katepsínu S.

35. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca (a) alebo (b)



kde

X^1 a X^2 sú $-C(O-)$ alebo $-CH_2S(O)_2-$;

R^5 a R^6 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl;

R^7 a R^8 sú vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo ako je definované ďalej;

R^9 a R^{10} sú nezávisle (i) (C_{1-6}) alkyl, prípadne substituovaný kyanoskupinou, halogénom, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)R^{14}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, R^{12} je pri každom výskyte nezávisle vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{13} je (C_{1-6}) alkyl alebo halogénom substituovaný (C_{1-3}) alkyl, R^{14} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) -cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) polycykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{15} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a kde R^{14} v rámci uvedeného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového, heteroarylového, polycykloarylového alebo heteropolycykloarylového kruhu je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^3OR^{16}$, $-X^3SR^{16}$, $-X^3S(O)R^{16}$, $-X^3S(O)_2R^{16}$, $-X^3C(O)R^{16}$, $-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$, $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^3 je väzba alebo (C_{1-6}) alkylén, R^{16} je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl a R^{17} je (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,

hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl,
hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl
alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl alebo (ii) skupina,
vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl,
hetero(C₃₋₁₂)cykloalkyl(C₀₋₆)alkyl, (C₆₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl,
hetero(C₅₋₁₂)aryl(C₀₋₆)alkyl, (C₉₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl
alebo hetero(C₈₋₁₂)polycykloaryl(C₀₋₆)alkyl, kde uvedený
cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový,
polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne
substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa
-R¹⁶, -X³OR¹⁶, -X³SR¹⁶, -X³S(O)R¹⁶, -X³S(O)₂R¹⁶, -X³C(O)R¹⁶,
-X³C(O)OR¹⁶, -X³OC(O)R¹⁶, -X³NR¹⁶R¹⁷, -X³NR¹⁷C(O)R¹⁶, -X³NR¹⁷C(O)OR¹⁶,
-X³C(O)NR¹⁶R¹⁷, -X³S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -X³NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ alebo
-X³NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, kde X³, R¹⁶ a R¹⁷ majú význam uvedený hore;
a kde v rámci R⁹ a/alebo R¹⁰ môže byť akýkoľvek alicyklický
alebo aromatický kruh substituovaný 1 až 5 substituentami,
nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkylidén,
kyano, halogén, halogénom substituovaný (C₁₋₄)alkyl, nitro,
-X³NR¹²R¹², -X³NR¹²C(O)OR¹², -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²,
-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X³OR¹², -X³SR¹², -X³C(O)OR¹², -X³C(O)NR¹²R¹²,
-X³S(O)₂NR¹²R¹², -X³P(O)(OR⁴)OR¹², -X³OP(O)(OR¹²)OR¹², -X³OC(O)R¹³,
-X³NR¹²C(O)R¹³, -X³S(O)R¹³, -X³S(O)₂R¹³ a X³C(O)R¹³, kde X³, R¹² a
R¹³ majú význam uvedený hore; alebo
R⁹ tvorí spoločne s R⁷ a/alebo R¹⁰ tvorí spoločne s R⁸
trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú
skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo
metylénovou skupinou; a
R¹¹ je -X⁴X⁵R¹⁸, kde X⁴ je -C(O)-, -C(O)C(O)- alebo -S(O)₂-, X⁵ je
väzba, -O- alebo -NR¹⁹-, kde R¹⁹ je vodík alebo (C₁₋₆)alkyl a R¹⁸
je (i) (C₁₋₁₀)alkyl, prípadne substituovaný kyano, halo, nitro,
-NR¹²R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -OR¹²,
-SR¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²R¹², -S(O)₂NR¹²R¹², -P(O)(OR¹²)OR¹²,
-OP(O)(OR¹²)OR¹², -NR¹²C(O)R¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)R¹³, -OR²⁰,

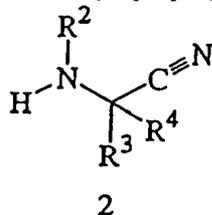
$-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$,
 $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo
 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$, kde R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore, R^{20} je
 (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, (C_{9-12}) bicyklo-
loaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl a R^{21}
je pri každom výskyte nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo
(ii) (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cykloalkyl (C_{0-6})
alkyl, (C_{6-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) aryl (C_{0-6}) alkyl,
 (C_{9-12}) bicykloaryl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{8-12}) bicykloaryl (C_{0-6})
alkyl alebo (iii) (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl
 (C_{0-6}) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový,
fenylový alebo heteroarylový kruh je prípadne substituovaný
skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-X^3OR^{22}$, $-X^3SR^{22}$,
 $-X^3S(O)R^{22}$, $-X^3S(O)_2R^{22}$, $-X^3C(O)R^{22}$, $-X^3C(O)OR^{22}$, $-X^3C(O)NR^{22}R^{23}$,
 $-X^3NR^{22}R^{23}$, $-X^3NR^{23}C(O)R^{22}$, $-X^3NR^{23}C(O)OR^{22}$, $-X^3NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ alebo
 $-X^3NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$, kde X^3 má význam uvedený hore, R^{22} je (C_{3-6})
cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-6}) cykloalkyl (C_{0-6}) alkyl,
fenyl (C_{0-6}) alkyl alebo hetero (C_{5-6}) aryl (C_{0-6}) alkyl a R^{23} pri
každom výskyte je nezávisle vodík alebo (C_{1-6}) alkyl; a kde
v rámci R^{11} môže byť akýkoľvek alicyklický alebo aromatický
kruhový systém substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle
vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkyli-
dén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_{1-4}) alkyl,
nitro, $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$,
 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$,
 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OC(O)R^{13}$,
 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$ a $-X^3C(O)R^{13}$, kde X^3 , R^{12}
a R^{13} majú význam uvedené hore;
 R^2 je vodík alebo (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej;
 R^3 je vodík, (C_{1-6}) alkyl alebo má význam uvedený ďalej; a
 R^4 je (i) vodík alebo (C_{1-6}) alkyl, kde uvedený alkyl je

prípadne substituovaný kyano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)R^{14}$, $-NR^{15}C(O)OR^{14}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ alebo $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} majú význam uvedený hore,

alebo (ii) skupina, vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, hetero (C_3-12) cykloalkyl (C_0-6) alkyl, (C_6-12) aryl (C_0-6) alkyl, hetero (C_5-12) aryl (C_0-6) alkyl, (C_9-12) polycykloaryl (C_0-6) alkyl alebo hetero (C_8-12) polycykloaryl (C_0-6) alkyl, kde uvedený cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový, heteroarylový, polycykloarylový alebo heteropolycykloarylový kruh je prípadne substituovaný skupinou, vybranou zo súboru, ktorý zahŕňa $-R^{16}$, $-X^3OR^{16}$, $-X^3SR^{16}$, $-X^3S(O)R^{16}$, $-X^3S(O)_2R^{16}$, $-X^3C(O)R^{16}$, $-X^3C(O)OR^{16}$, $-X^3OC(O)R^{16}$, $-X^3NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$, $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$, $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$, $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ alebo $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, kde X^3 , R^{16} a R^{17} majú význam uvedený hore; a kde R^9 a/alebo R^{10} s významom prítomného akéhokoľvek alicyklického alebo aromatického kruhového systému môže byť ďalej substituovaný 1 až 5 substituentami, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa (C_1-6) alkyl, (C_1-6) alkylidén, kyano, halogén, halogénom substituovaný (C_1-4) alkyl, nitro, $-X^3NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^3OR^{12}$, $-X^3SR^{12}$, $-X^3C(O)OR^{12}$, $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$, $-X^3OC(O)R^{13}$, $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^3S(O)R^{13}$, $-X^3S(O)_2R^{13}$ a $X^3C(O)R^{13}$, kde X^3 , R^{12} a R^{13} majú význam uvedený hore; alebo R^4 a R^2 spolu tvoria trimetylénovú, tetrametylénovú alebo fenylén-1,2-dimetylénovú skupinu, prípadne substituovanú s hydroxy, oxo alebo metylénovou skupinou alebo R^4 a R^3 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú R^4 a R^3 viazané, tvoria (C_3-8) cykloalkylénovú alebo (C_3-8) heterocykloalkylénovú

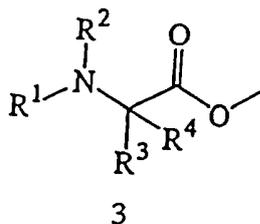
skupinu; a ich N-oxidové deriváty, preliečivé deriváty, chránené deriváty, jednotlivé izoméry a zmesi izomérov; a ich farmaceuticky prijateľné soli, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že zahrnujú

(A) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 2:



alebo jej chráneného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca R¹OY alebo jej chráneným derivátom, kde Y je vodík alebo 2,5-dioxypyrolidín-1-yl a každé R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený hore; alebo

(B) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 3:



alebo jej chráneného derivátu s amoniakom počas vzniku zodpovedajúceho amidu a potom reakciu amidu s anhydridom kyseliny trifluóroctovej, kde R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený hore;

(C) prípadne odstránenie chrániacej skupiny chráneného derivátu zlúčeniny všeobecného vzorca I počas vzniku zodpovedajúceho nechráneného derivátu;

(D) prípadne premenu zlúčeniny všeobecného vzorca I na farmaceuticky prijateľnú soľ;

(E) prípadne premenu soli zlúčeniny všeobecného vzorca I na nesoľnú formu;

(F) prípadne premenu neoxidovanej formy zlúčeniny všeobecného vzorca I na farmaceuticky prijateľný N-oxid;

(G) prípadne premenu N-oxidovej formy zlúčeniny všeobecného vzorca I na neoxidovanú formu;

(H) prípadne premenu nederivatizovanej zlúčeniny všeobecného vzorca I na farmaceuticky preliečivý derivát; a

(I) prípadne premenu preliečivého derivátu zlúčeniny všeobecného vzorca I na jeho nederivatizovanú formu.