

Даний винахід стосується спірогетероциклічних амідно-та гуанідиносполук пептидилу. Запропоновані у винаході сполуки є оборотно діючими інгібіторами цистеїнових протеаз, таких як катепсин S, K, F, L і B, і внаслідок цього їх можна застосовувати для лікування аутоімунних та інших аналогічних захворювань. Винахід стосується також способу одержання цих сполук і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Катепсин S і катепсин K є представниками сімейства папаїнів, які входять до суперсімейства цистеїнових протеаз. Сімейство папаїнів представляє собою найбільшу групу цистеїнових протеаз і включає такі протеази, як катепсини B, H, K, L, O і S [A.J. Barrett і ін., *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 6:1 (1996)]. Цистеїнові протеази відіграють важливу роль у біологічних процесах, що відбуваються в організмі людини, та в розвитку таких захворювань людини, як атеросклероз, емфізема, остеопороз, хронічні запалення та імунні захворювання [H.A. Chapman і ін., *Ann. Rev. Physiol.*, 59:63 (1997)]. Катепсин S відіграє основну роль у регуляції презентації антигену та імунітеті [H.A. Chapman, *Current Opinion in Immunology*, 10:93 (1998); R.J. Riese і ін., *J. Clin. Invest.*, 101: 2351 (1998); R.J. Riese та ін., *Immunity*, 4: 357 (1996)]. У мишей з дефіцитом катепсину S порушене розщеплення інваріантних ланцюгів, результатом чого є підвищений рівень презентації антигену та утворення гермінативного центра та знижена чутливість до індукованого колагеном артриту, що свідчить про можливість застосування інгібіторів катепсину S у терапевтичних цілях [G. Shi і ін., *Immunity*, 10: 197 (1999); T.Y. Nakagawa і ін., *Immunity*, 10: 207 (1999)].

Специфічність імунної відповіді заснована на процесінгу чужорідного протеїну і презентації антигенного пептиду на поверхні клітин. Антигенний пептид презентується після зв'язування з молекулою класу II головного комплексу гістосумісності (ГКГС), тобто гетеродимерним глікопротеїном, який експресується в деяких антигенпрезентуючих клітинах гематопоетичної лінії диференціювання, таких як В-клітини, макрофаги і дендритні клітини. Презентація антигену ефektorним клітинам, таким як Т-клітини, є основною стадією в розпізнаванні "чужого" і внаслідок цього ініціації імунної відповіді.

В даний час встановлено, що гетеродимери класу II ГКГС внутрішньоклітинно зв'язані з третьою молекулою, яка позначена як інваріантний ланцюг. Такий інваріантний ланцюг полегшує транспорт протеїну класу II у компартмент, який знаходиться всередині соми, і стабілізує протеїн класу II перед його завантаженням антигеном. Інваріантний ланцюг безпосередньо взаємодіє з димерами класу II в антигензв'язувальному жолобку, і внаслідок цього його слід піддавати протеолічному відщепленню та видаленню, оскільки в іншому випадку антиген не може бути завантажений або презентований. Сучасні дослідження дозволяють припустити, що інваріантний ланцюг піддається вибірковому протеолізу катепсином S, який компартменталізований з комплексом ГКГС класу II у клітині. Катепсин S розщеплює інваріантний ланцюг з утворенням невеликого пептиду, позначеного як CLIP, розташованого в антигензв'язувальному жолобку. CLIP виділяється з ГКГС класу II у результаті взаємодії ГКГС класу II із ГКСК-подібною молекулою HLA-DM, що забезпечує можливість зв'язування ГКГС класу II з антигенними пептидами. Потім комплекси ГКСК класу II-антиген транспортуються до клітинної поверхні для презентації Т-клітинам, і тим самим ініціюється імунна відповідь.

Катепсин S завдяки своїй здатності здійснювати протеолітичне розщеплення інваріантного ланцюга з утворенням CLIP відіграє ключову роль у формуванні імунної відповіді. Звідси випливає, що інгібування презентації антигену в результаті попередження розщеплення інваріантного ланцюга катепсином S є механізмом регуляції імунної відповіді. Протягом багатьох років проводяться спроби здійснювати контроль антигенспецифічних імунних відповідей з метою створення ефективних та безпечних засобів лікування аутоімунних захворювань. Такі захворювання включають хворобу Крона й артрит, а також інші опосередковувані Т-клітинами імунні відповіді [C. Janeway і P. Travers, *Immunobiology, The Immune System in Health and Disease*, глава 12, 1996]. Крім того, катепсин S, який має специфічність у широкому діапазоні значень pH, може приймати участь у розвитку цілого ряду інших захворювань, пов'язаних з позаклітинним протеолізмом, таких як хвороба Альцгеймера [U. Muller-Ladner, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 6:87 (1996)] і атеросклероз [G.K. Sukhova і ін., *J. Clin. Invest.*, 102: 576 (1998)].

Було встановлено, що інгібітор катепсину S блокує підвищення титрів IgE та інфільтрацію еозинофілів у легені при використанні як моделі гіперчутливої легені миші, що дозволяє припустити участь катепсину S у розвитку астми [R.J. Riese і ін. *J. Clin. Investigation*, 101: 2351 (1998)].

Інша цистеїнова протеаза-катепсин F-виявлена в макрофагах і також приймає участь у процесінгу антигену. Було висловлене припущення, що катепсин F, який присутній у стимульованих макрофагах легені і можливо в інших антигенпрезентуючих клітинах, може приймати участь у запаленні дихальних шляхів [G.-P. Sni і ін., *J. Exp. Med.*, 191: 1177 (2000)].

Був виявлений високий рівень експресії в остеокластах і виявлена роль у розкладанні кісткового колагену й інших протеїнів кісткового матриксу іншої цистеїнової протеази-катепсину K. Встановлено, що інгібітори катепсину K інгібують резорбцію кістки в мишей. Отже, катепсин K може приймати участь у резорбції кістки, яка здійснюється остеокластами, а інгібітори катепсину K можуть застосовуватися для лікування захворювань, при яких відбувається резорбція кістки, таких як остеопороз [F. Lazner і ін., *Human Molecular Genetics*, 8: 1839 (1999)].

Цистеїнові протеази характеризуються наявністю в активному центрі залишку цистеїну, який служить нуклеофілом. Активний центр також містить залишок гістидину. Імідазольне кільце гістидину служить як основа для створення тілатного аніона в цистеїні, який присутній в активному центрі, підвищуючи його нуклеофільність. При розпізнаванні субстрату протеазою амідний зв'язок, який повинен розщеплюватися, спрямований до активного центру, де відбувається дія тілату на проміжний ацил-ферментний продукт, що утворює вуглець карбонілу, і розщеплення амідного зв'язку з вивільненням аміну. Потім відбувається розщеплення за допомогою води проміжних ацил-ферментних продуктів, що приводить до регенерації ферменту і вивільненню іншого продукту розщеплення субстрату, тобто карбонової кислоти.

Інгібітори цистеїнових протеаз містять функціонально активну групу, яка може оборотно або необоротно взаємодіяти з цистеїном, який присутній в активному центрі. Приклади раніше описаних реакційоздатних функціонально активних груп інгібіторів цистеїнових протеаз включають пептидил-діазометани, епоксиди, монофторалкани та-ацилосиметани, які необоротно алкілюють тіол цистеїну [D. Rasnick, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 6:47 (1996)]. Інші необоротно діючі інгібітори включають акцептори Міхаєля, такі як складні пептидилвінілові ефіри та інші похідні карбонових кислот [S. Liu і ін., J.

Med. Chem., 35: 1067 (1992)) і вінілсульфони (J.T. Palmer і ін., J. Med. Chem., 38: 3193 (1995)).

Реакційноздатні функціонально активні групи, які утворюють оборотні комплекси з цистеїном, який знаходиться в активному центрі, включають пептидильні альдегіди [R.P. Hanzlik і ін., Biochim. Biophys. Acta., 1073: 33 (1991)], які не мають селективності, інгібуючи як цистеїнові, так і серинові протеази, а також інші нуклеофіли. Пептидилнітрили [R.P. Hanzlik і ін., Biochim. Biophys. Acta., 1035: 62 (1990)] є менш реакційноздатними порівняно з альдегідами і, отже, мають більшу селективність відносно багатьох нуклеофільних цистеїнових протеаз. Як оборотно діючі інгібітори цистеїнових протеаз також описані різні реакційноздатні кетони [D. Rasnick, 1996, див. вище]. Крім взаємодії з нуклеофільним цистеїном в активному центрі, реакційноздатні кетони можуть взаємодіяти з водою, утворюючи напівкеталь, що може діяти як інгібітор перехідного стану.

Приклади інгібіторів катепсину S описані в літературі. У J.L. Klaus і ін. [WO 96/40737] описані оборотно діючі інгібітори цистеїнових протеаз, які містять етилендіамін, у тому числі катепсину S. У патенті US 5776718 (на ім'я Palmer і ін.) у найбільш широкому аспекті описаний інгібітор протеаз, який включає групу, що забезпечує напрямлений перенос, зв'язану через ланцюг, що складається з двох атомів вуглецю, з електроноакцепторною групою (ЕАГ). Сполуки, представлені в даному описі, відрізняються за своєю структурою від описаних у патенті US 5776718, маючи при цьому несподівано більш високу активність порівняно з найбільш близькими відомими в даній галузі прототипами. Інші приклади інгібіторів катепсину S, що описані в E.T. Altmann і ін. [WO 99/24460], представляють собою дипептиднітрили, що мають активність як інгібітори катепсинів B, K, L і S. У вказаній міжнародній заявці не описані сполуки, які несуть іміно-або гуанідиногрупу, і в ній відсутній опис, способи або приклади яких-небудь конкретних спірогетероцикліческих фрагментів у положенні P2.

Як інгібітори протеаз описані інші пептидилнітрили. Так, наприклад, у B.A. Rowe і ін. [US 5714471] описані як нітрили, так і кетогетероцикли як інгібітори протеаз, які можна застосовувати для лікування нейродегенеративних захворювань. Пептидилнітрили описані в B. Malcolm і ін. [WO 92/22570] як інгібітори протеази пікорнавірусів. У B.J. Gour-Salin [Can. J. Chem., 69: 1288 (1991)] і T.C. Liang [Arch. Biochim. Biophys., 252: 626 (1987)] описані пептидилнітрили як інгібітори папаїну.

Оборотно діючі інгібітори є найбільш перспективними для використання в терапії порівняно з необоротно діючими інгібіторами. Навіть ті сполуки, які мають високу специфічність відносно певної протеази, можуть зв'язуватися з ферментами, які не належать до мішеней. Отже, необоротно діючий інгібітор може постійно інактивувати фермент, який не є його мішенню, підвищуючи імовірність прояву токсичності. Крім того, будь-які токсичні дії, які є результатом інактивації ферменту-мішені, можуть знижуватися при використанні оборотно діючих інгібіторів і легко усувати їх, змінюючи або знижуючи дозу. І, нарешті, ковалентна модифікація ферменту за допомогою оборотно діючого інгібітору потенційно може викликати гуморальну імунну відповідь, діючи як гаптен.

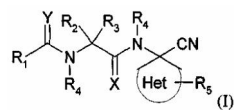
З урахуванням сказаного вище очевидно, що існує необхідність в одержанні сполук, які оборотно і селективно інгібували б цистеїнові протеази, такі як катепсини S, K, F, L і B, для їх застосування в тих випадках, коли ці протеази загострюють захворювання.

Об'єктом даного винаходу відповідно до цього є представлені в даному описі нові сполуки формул (I), (II), (Ia) і (Ib), які є оборотно діючими інгібіторами цистеїнових протеаз, таких як катепсини S, K, F, L і B. Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування захворювань та патологічних станів, які загострюються цими цистеїновими протеазами, включаючи (але не обмежуючись лише ними) ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, астму та остеопороз. Ще одним об'єктом винаходу є нові способи одержання вищевказаних нових сполук.

Предбачуваний механізм дії інгібіторів цистеїнових протеаз за винаходом заснований на тому, що такі інгібітори містять функціонально активну групу, яка взаємодіє (оборотно або необоротно) з цистеїном, який присутній в активному центрі. Реакційноздатна функціонально активна група приєднана до пептиду або міметики пептиду, який може розпізнаватися тією ділянкою протеази, яка оточує активний центр, і включатися в неї. Природа як реакційноздатної функціонально активної групи, так і іншої частини інгібітору визначає ступінь селективності та активності відносно конкретної протеази.

Беручи до уваги подібність активних центрів цистеїнових протеаз, можна припустити, що даний клас інгібіторів може мати активність відносно більш ніж однієї цистеїнової протеази. Крім того, можна очікувати також, що в результаті структурних відмінностей між окремими цистеїновими протеазами різні сполуки за винаходом можуть мати різну інгібуючу дію відносно різних цистеїнових протеаз. Крім цього можна очікувати також, що деякі зі сполук за винаходом будуть більш ефективними при лікуванні захворювань, опосередковуваних тими цистеїновими протеазами, які вони найбільш ефективно інгібують. Активність конкретних представлених у даному описі сполук відносно цистеїнових протеаз, таких як катепсини S, K, F, L і B, можна визначати за допомогою скринінгу, описаного нижче в розділі "Оцінка біологічних властивостей".

Відповідно до першого найбільш загальним об'єктом даного винаходу в ньому пропонуються нові сполуки формули (I):



у якій

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, піперазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іламін, дигідрооксазоліл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид або імідазолідиніл-2,4-діон, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше радикалами R₅,

Y означає O або S,

де R_a представляє собою C₁₋₅алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₅алкоксигрупу, C₁₋₅алканойл, C₁₋₅алканойлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₅алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₈алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_b означає C₁₋₅-алкіл, C₃₋₆-дикоалкіл, арил, C₁₋₅-алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу,

R_3 означає водень, C_{1-5} алкіл, C_{2-5} алкілен, C_{3-7} циклоалкіл, арил C_{1-3} алкіл або арил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_C , де

R_c представляє собою C_{1-5} алканоліаміногрупу, ароліаміногрупу, C_{1-5} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-5} алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, C_{1-5} алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C_{1-5} алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C_{1-5} алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C_{1-5} алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-5} алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d , де

R₅ означає C₁₋₅алкільний ланцюг, необов'язково перерваний одним або двома атомами O або S, феніл, нафтил, арилC₁₋₃алкіл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, C₁₋₅алканоліл, ар'ол, C₁₋₅алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, карбамоіл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, бензімідазолілом або хінолінілом.

або

R₅ означає C₁₋₅алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₅алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₅алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений алкілом, арилом, піролідином, піперидином, морфоліном, тіоморфоліном, піперазином, індоліном, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піридинілкарбонілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хіноліном, ізохіноліном, хіназоліном, хіноксаліном або арилсульфонілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, арил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл, хіноксалініл, C₁₋₅алкоксигрупу, арилоксигрупу, ароїл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, арилом, піролідином, піперидином, морфоліном, фуранілом, тієнілом, піролілом або піридинілом, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, бензилоксигрупу, арилC₁₋₃алкоксикарбоніл, амідиногрупу або гуанідиногрупу, і X означає O або S, та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Переважаючими сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формули (I), у якій

Het означає піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

Y означає O,

R₁ означає C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, бензил, нафтил, тетрагідронафтил, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, піридиніл, ізоксазоліл, піразиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоізоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою C₁₋₃алкіл, феніл, нафтил, піперидиніл, індолініл, морфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, бензімідазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₁₋₃алканоїл, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, бензоілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, фенілом, піперидином, морфоліном, піперазином, фуранілом, тієнілом або піридинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₅алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₃алкілсульфоніл, фенілсульфоніл, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений алкілом, фенілом, піперидином, морфоліном, фуранілом, тієнілом або піридинілом, C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₅алкілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₅алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніл аміногрупу, C₁₋₅алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, фенілом, піперидином, морфоліном, піперазином, фуранілом, тієнілом або піридинілом, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b,

де R_b представляє собою галоген, гідроксигрупу, бензилоксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу,

R₂ означає водень,

R₃ означає C₁₋₅алкіл або C₂₋₅алкілен, C₄₋₆циклоалкіл або бензил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₄алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, C₁₋₄алкоксигрупу, феноксигрупу, бензоїлгрупу, бензилоксигрупу, індолініл, імідазоліл, C₁₋₃алкілтіогрупу, C₁₋₃алкілсульфоніл, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу, причому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, феніл, бензил, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R₄ означає водень,

R₅ означає C₁₋₄алкільний ланцюг, необов'язково перерваний одним атомом O або S, феніл, фенілC₁₋₂алкіл, фураніл, піримідиніл, тієніл, C₁₋₃алканоїл, бензоїл, C₁₋₄алкоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, фенілом, піперидином, морфоліном, піперазином, фуранілом, тієнілом або піридинілом, C₁₋₃алкілтіогрупу, фенілтіогрупу, C₁₋₅алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений нафтилсульфонілом або піридинілкарбонілом, галоген, гідроксигрупу, карбоксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₃алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтилметил, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, бензімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, C₁₋₄алкоксигрупу, бензоїл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, фенілом, піперидином, морфоліном, фуранілом, тієнілом або піридинілом, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу, і

X означає O.

Іншими переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формули (I), у якій

R₁ означає метил, етил, феніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, піридиніл, піразиніл, фураніл, тієніл, бензил, бензофураніл, циклогексил, хінолініл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений

одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою C_{1-3} алкіл, феніл, піперидиніл, тієніл, C_{1-3} алкоксигрупу, феноксигрупу, C_{1-3} алканоїл, C_{1-3} алкоксикарбоніл, бензілоксигрупу, C_{1-3} алканоїламіногрупу, тіофеніл, бензімідазоліл, C_{1-3} алкілтіогрупу або хлор, причому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b , де

R_b означає бром, хлор, фтор, йод, гідроксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу,

R_3 означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, ізобутил, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, C_{3-7} циклоалкіл або бензил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c де

R_c представляє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, метоксигрупу, етоксигрупу, метилтіогрупу, етилтіогрупу, циклогексил, феніл, нафтил, імідазоліл, індолініл, бром, хлор, фтор, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, бензоїл, бензілоксигрупу, N-бензілімідазоліл або ціаногрупу, причому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d , де

R_d означає метил, метоксигрупу, етоксигрупу, хлор, фтор, нітрогрупу або гідроксигрупу,

R_5 означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, феніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопроксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і піримідиніл, при цьому R_5 додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e , де

R_e представляє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, феніл, метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопроксигрупу, н-бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, трет-бутоксикарбоніл, бром, хлор, фтор, йод, гідроксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу. Наступними переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формули (I), у якій

Het означає піперидиніл або піролідиніл,

R_1 означає N-ацетиламінофеніл, хлорфеніл, метоксифеніл, м-феноксифеніл, морфолініл, піразиніл, піридиніл, фураніл, хлортієніл, тієніл або тієнілметил,

R_3 означає н-бутил, ізобутил, 2,2-диметилпропіл, циклогексилметил, п-метоксибензил або 2-нафтилметил,

при цьому конфігурація у стереоцентрі, що визначається замісниками R_2 і R_3 , коли вони мають різні значення, і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, представляє собою L-конфігурацію, і

R_5 означає метил, пропіл, ізопропіл, етоксикарбоніл, бензілоксикарбоніл, бензил, фенетил, N,N-диметиламіноацетил або піримідиніл.

Іншими переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формули (I), у якій

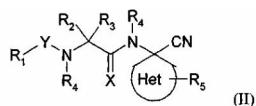
Het означає піперидин-4-іл або піролідиніл,

R_1 означає морфолініл або N-ацетиламінофеніл,

R_3 означає 2,2-диметилпропіл або циклогексилметил і

R_5 означає метил, пропіл, ізопропіл, етоксикарбоніл, бензілоксикарбоніл, бензил, фенетил, N,N-диметиламіноацетил або піримідиніл.

Відповідно до другого найбільш загального об'єкту даного винаходу в ньому пропонуються нові сполуки формули (II):



у якій

Het означає азепаніл, піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, азоканіл, оксоканіл, 1,3-діазоканіл, 1,4-діазоканіл, 1,5-діазоканіл, 1,3-діоксоканіл, 1,4-діоксоканіл, 1,5-діоксоканіл, 1,3-оксазоканіл, 1,4-оксазоканіл, 1,5-оксазоканіл, 1,3-діазепаніл, 1,4-діазепаніл, 1,3-діоксепаніл, 1,4-діоксепаніл, 1,3-оксазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 1,2-тіазоканіл-1,1-діоксид, 1,2,8-тіадіазоканіл-1,1-діоксид, 1,2-тіазепаніл-1,1-діоксид, 1,2,7-тіадіазепаніл-1,1-діоксид, тетрагідротіофеніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, піперазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, піразолідиніл, дигідрооксазоліл, дигідротіазоліл, дигідроімідазоліл, ізоксазолініл, оксазолідиніл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид, імідазолідиніл-2,4-діон, імідазолідиніл, морфолініл, діоксаніл, тетрагідропіридиніл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, дигідропіраніл, дитіаніл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, індолініл, октагідрохінолініл, дигідроіндолініл, октагідроіндолініл, октагідроіндоліл, декагідрохіназолініл, декагідрохіноксалініл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл або 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалініл або

з'єднану місточковим зв'язком C_6 - C_{10} біциклогрупу, у якій один або більше атомів вуглецю необов'язково замінені на гетероатом, вибраний з N, O і S, при цьому кожний із вказаних замісників необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_5 ,

Y означає C(O), C(S) або S(O)₂,

R_1 означає зв'язок, водень, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} алкоксигрупу, арилоксигрупу, C_{3-8} циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкілоксигрупу, арил, бензил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, C_{1-10} алкілсульфоніл, C_{1-10} алкіл, C_{3-8} циклоалкілсульфоніл, C_{1-10} алкіл, арилсульфоніл, C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тетразоліл, піразоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіназолініл, тетрагідрохіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл, або означає гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, описаної вище в цьому абзаці,

гідроксигрупу або аміногрупу, де R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою зв'язок, C_{1-10} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, арил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C_{1-10} алкоксигрупу, C_{1-10} алканоїл, C_{1-10} алканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C_{1-10} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-10} алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-10} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-10} алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C_{1-10} алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C_{1-10} алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C_{1-10} алкіламіноссульфоніл, ариламіноссульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b ,

за умови, що R_1 і R_a одночасно не можуть означати зв'язок, при цьому

R_b означає насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C_{1-6} вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше атомів вуглецю необов'язково замінені на O, N, S(O), S(O)₂ або S, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений 1-2 оксогрупами, групою-NH₂ або одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає C_{1-4} алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл і хіноксалініл, або

R_b означає C_{3-6} циклоалкіл, арил, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, моно- C_{1-5} алкіламіногрупу, ди- C_{1-5} алкіламіногрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу,

R_2 означає водень або C_{1-3} алкіл,

R_3 означає зв'язок, водень, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкілен, C_{3-8} циклоалкіл, арил- C_{1-5} алкіл або арил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою C_{1-10} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, арил, інденіл, інденіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, декагідронафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, дигідробензофураніл, октогідробензофураніл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, тетрагідрохінолініл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C_{1-10} алкоксигрупу, арилоксигрупу, C_{1-10} алканоїл, ароїл, C_{1-10} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, C_{1-10} алканоїлоксигрупу, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою C_{1-10} алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-10} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою C_{1-10} алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C_{1-10} алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C_{1-10} алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C_{1-10} алкіламіноссульфоніл, ариламіноссульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-10} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу,

амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, арил, арилC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, арилоксигрупу, арилC₁₋₅алкоксигрупу, ароїл, аміногрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють неароматичне 5-7-членне циклоалкільне або гетероциклічне кільце,

R₄ означає водень, гідроксигрупу або C₁₋₃алкіл,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксиC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкіламіноC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкілтіоC₁₋₁₀алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₁₀алкоксигрупу, арилоксигрупу, C₃₋₈циклоалкіл, арил, бензил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, C₃₋₇циклоалкілсульфонілC₁₋₅алкіл, арилсульфонілC₁₋₅алкіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тетрагідропіраніл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тетразоліл, триазоліл, піразоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₁₀алканоїл, ароїл, C₁₋₁₀алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилC₁₋₅алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно- або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає C₁₋₁₀алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає C₁₋₁₀алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно- або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксиC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкіламіноC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкілтіоC₁₋₁₀алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₁₀алкоксигрупу, C₃₋₈циклоалкіл, арил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₁₀алканоїл, ароїл, C₁₋₁₀алканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилC₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно- або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою C₁₋₁₀алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою C₁₋₁₀алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно- або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений

одним або більше радикалами R_f , де

R_f означає C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, толілсульфоніл, C_{1-5} алкоксигрупу, арил, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, і

X означає O або S, та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, піперазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, октагідроіндолізініл, октагідрохінолізініл, декагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, дигідрооксазоліл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид, імідазолідиніл, піразолідиніл або з'єднану місточковим зв'язком біциклогрупу, вибрану з групи, яка включає азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[2.2.1]гептан, азабіцикло[2.2.2]октан, азабіцикло[3.2.2]нонан, азабіцикло[2.1.1]гексан, азабіцикло[3.1.1]гептан, азабіцикло[3.3.2]декан і 2-окса-або 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R_5 ,

Y означає C(O) або S(O)₂,

R_1 означає зв'язок, водень, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкоксигрупу, C_{3-7} циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, тетрагідронафтил, C_{1-7} алкілсульфоніл C_{1-7} алкіл, C_{3-7} циклоалкілсульфоніл C_{1-7} алкіл, арилсульфоніл C_{1-7} алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоізоксазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою зв'язок C_{1-7} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, феніл, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C_{1-7} алкоксигрупу, C_{1-7} алканойл, C_{1-7} алканойлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C_{1-7} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-7} алканойламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-7} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, де будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-7} алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C_{1-7} алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C_{1-7} алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C_{1-7} алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b , де

R_b означає C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, арил, C_{1-5} алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу,

R_2 означає водень, метил або етил,

R_3 означає зв'язок, водень, C_{1-5} алкіл, C_{2-5} алкілен, C_{3-7} циклоалкіл, арил C_{1-3} алкіл або арил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил, інданіл, інденіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C_{1-5} алкоксигрупу, арилоксигрупу, C_{1-5} алканойл, ароїл, C_{1-5} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, C_{1-5} алканойлоксигрупу, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-5} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою C_{1-5} алканойламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-5} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-5} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом,

R_C представляє собою C₁₋₅алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₅алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₅алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₅алкіламіносультоніл, ариламіносультоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_d означає C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, арил, арилC₁₋₄алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, арилоксигрупу, арилC₁₋₅алкоксигрупу, ароїл, галоген, гідроксигрупу, оксигрупу або ціаногрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкоксиC₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкіламіноC₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-кітліоC₁₋₈-алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₈-алкоксигрупу, флюксигрупу, C₃₋₇-циклоалкіл, арил, бензил, тетрагідронафтил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, рагідропіраніл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, дазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, тетразоліл, триазоліл, піразоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл, ероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, алканоїл, ароїл, C₁₋₇-алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₇-алкоксикарбоніл, арилC₁₋₄-алкоксикарбоніл, флюксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, піранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, піразолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає C₁₋₇алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₇алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₇алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₇алкіламіносультоніл, ариламіносультоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₇алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

Re представляє собою C₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкоксиC₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкіламіноC₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкілтіоC₁₋₇алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₇алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, арил, тетрагідронафтил, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хіолініл, ізохіолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₅алканойл, ароїл, C₁₋₅алканойлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₅алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хіолінілом, ізохіолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом. або

Р_е представляє собою С₁-салкоксикарбоніламіногрупу, арилкоксикарбоніламіногрупу, С₁-салкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, С₁-салкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, С₁-салкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений С₁-салкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, етил, трет-бутил, толілсульфоніл, C₁₋₃алкоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феніл, нафтил, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, і

X означає O.

Іншими переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, октагідроіндолізиніл, октагідрохінолізиніл або азабіцикло[3.2.1]октаніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, C₁₋₃алкілсульфоніл, C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкілсульфоніл, C₁₋₃алкіл, арилсульфоніл, C₁₋₃алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, C₁₋₃алкіл, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₁₋₃алканоліл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алканоліламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, арил, C₁₋₃алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідиногрупу,

R₂ означає водень або метил,

R₃ означає зв'язок, водень, C₁₋₅алкіл, C₂₋₅алкілен, C₄₋₆циклоалкіл або арил, C₁₋₂алкіл, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₄алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, індолініл, фураніл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₄алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁₋₃алканоліл, бензоїл, C₁₋₃алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, бензоїл оксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₃алканоліламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніл аміногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, бензил, C₁₋₃алкоксигрупу, феноксигрупу, феніл, C₁₋₃алкоксигрупу, бензоїл, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу,

R₄ означає водень,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₆алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл і

бензоксазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₃алканоїл, бензоїл, нафтоїл, C₁₋₄алканоїлоксигрупу, бензиллоксигрупу, C₁₋₄алкоксикарбоніл, арилC₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₄алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₄алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₄алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₄алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₄алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₄алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₄алканоїл, ароїл, C₁₋₄алканоїлоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, бензиллоксигрупу, C₁₋₄алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₄алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₄алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₄алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₄алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₄алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₄алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, етил, трет-бутил, толілсульфоніл, метоксигрупу, циклопропіл, феніл, феноксигрупу, бензиллоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід.

Відповідно до ще одного варіанту здійснення винаходу переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, C₁₋₃алкіл, циклопропіл, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₁₋₃алканоїл, C₁₋₃алканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензиллоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніл аміногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл,

метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₂ означає водень,

R₃ означає зв'язок, C₁₋₃алкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₃алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁₋₂алканоліл, бензоліл, C₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, C₁₋₂алканолілоксигрупу, бензолілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алканоліламіногрупу, бензоліл аміногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом або фенілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або ціаногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, циклопропіл, циклогексил, феніл, бензил, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, бензоліл, фтор, хлор, оксогрупу або ціаногрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксиC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкіламіноC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкілтіоC₁₋₅алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкоксигрупу, феноксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₃алканоліл, бензоліл, нафтоліл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензолілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₃алканоліламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁₋₃алканоліл, ароїл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензолілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₃алканоліламіногрупу, бензоліламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід.

Серед описаних безпосередньо вище сполук згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу переважними є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидиніл, піролідініл, азетидиніл, азепаніл або тетрагідропіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

Y означає C(O),

R₁ означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, метил, етил, циклопропіл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, C₁₋₃алкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, C₅₋₆циклоалкіл, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або арилом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або арилом, або

R_c представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_c представляє собою фтор, хлор або оксогрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілтіоC₁₋₄алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₄алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₂алканоїл, бензоїл, нафтоїл, C₁₋₂алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₂алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₂алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніл аміногрупу, C₁₋₂алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₃алкіл, C₁₋₂алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁₋₂алканоїл, ароїл, C₁₋₂алканоїлоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C₁₋₂алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом,

імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C_{1-2} алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C_{1-2} алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C_{1-2} алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C_{1-2} алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f , де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід.

Переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл, азепан-3-іл, азепан-4-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R_5 ,

R_1 означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою метил, феніл, тієніл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, R_3 означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, циклогексил, бензил або нафтилметил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклогексил, цикlopентил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор, хлор або оксогрупу,

R_5 означає зв'язок, водень, карбоніл, C_{1-4} алкіл, C_{1-2} алкокси C_{1-2} алкіл, C_{1-2} алкіламіно C_{1-2} алкіл, C_{1-2} алкілтіо C_{1-2} алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C_{1-2} алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, cyclopentил, циклогексил, феніл, бензил, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, піридиніл і піримідиніл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_5 означає ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_5 означає метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_5 означає фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_5 додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e , де

R_e представляє собою метил, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, cyclopentил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, піперидиніл, морфолініл, індоліл, тієніл, піридиніл, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f , де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу.

Наступними переважними сполуками серед описаних безпосередньо вище є відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає ізопропіл, бензилоксигрупу, циклогексил, феніл, 4-(ацетиламіно)феніл, 4-(метансульфоніламіно)феніл, 4-метоксифеніл, 3-феноксифеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, нафтил, тієнілметил, піперидиніл, морфолініл, піролідиніл, піперазиніл, фураніл, тієніл, 5-хлортієніл, піридин-4-іл, піразиніл, метиламіногрупу, етиламіногрупу, диметиламіногрупу або діетиламіногрупу,

R₃ означає етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, циклогексил, циклопентил, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор або хлор,

R₅ означає зв'язок, карбоніл, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, бензил, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, тієніл, 5-метилтієніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, піперидиніл, піридиніл, індоліл, 1-(толілсульфоніл)індоліл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, фенілом або бензилом,

або

R_e представляє собою гідроксигрупу, фтор, хлор, оксогрупу, диметиламіногрупу або трифторметил.

Іншими переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формули (II), у якій

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл або азетидин-3-іл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає феніл, 4-(ацетиламіно)феніл, 4-(метансульфоніламіно)феніл, 3-феноксифеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, тієнілметил, морфолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 5-хлортієніл, піридин-4-іл або піразиніл,

R₃ означає н-бутил, ізобутил, 2,2-диметилпропіл, циклогексилметил, пропеніл, ізобутеніл, 4-метоксибензил, 4-хлорбензил, 3,4-дихлорбензил, 3-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилбензил, 3-метилбензил або нафт-2-илметил, при цьому конфігурація у стереоцентрі, що визначається замісниками R₂ і R₃, коли вони мають різні значення, і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, представляє собою L-конфігурацію, і

R₅ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, фенетил, фенпропіл, 2,2-диметилпропіл, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил, феніл, бензил, нафтилметил, інданілметил, піридинілметил, індолілметил, тієнілметил, 5-метилтієнілметил, піперидиніл, піперидинілкарбоніл, піридинілкарбоніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метилкарбамоїл, фенілкарбамоїл, бензилкарбамоїл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, метилциклогексил, метилбензил, метоксибензил, феноксibenзил, бензилоксibenзил, N-[(4-метилфеніл)сульфоніл]індолілметил, фторбензил, дифторбензил, хлорбензил, N,N-диметиламіноацетил, трифторметилбензил, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу.

Відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу в ньому пропонуються також наступні конкретні сполуки вищевказаних формул (I) і (II), які у дослідях на клітинах виявляють потенційну інгібуючу дію відносно катепсину S у концентраціях 15 мкМ або менше:

[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,
4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,
[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
трет-бутиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти,
етиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти,
[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-фенетилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(3-ціано-1-бензилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
бензиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(1-фенетил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(1-н-пропіл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціанотетрагідротіопіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-(2-диметиламіноацетил)піперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-

[illegible]

[illegible]

{1-[3-ціано-1-(індан-2-ілметил)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(5-метилтіофен-2-ілметил)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

метиловий ефір 1-бензил-3-ціано-3-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піролідин-2-карбонової кислоти,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]ізобутирамід,

бензиловий ефір [1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]карбамінової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-3-метилбут-3-еніл]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(3-метоксибензил)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(нафталін-2-ілметил)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід циклогексанкарбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклопентилметилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[4-ціано-1-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[4-ціано-1-(піридин-4-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціано-2-гідроксиметилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

4-хлор-N-[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(2-тіофен-2-ілацетиламіно)пентанової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

N-(4-ціано-1-метилтпериدين-4-іл)-3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карботіол)аміно]пропіонамід,

[1-(4-ціано-1-циклогексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[4-ціано-1-(тетрагідропіран-4-іл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[2-(4-хлорфеніл)-1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-нафталін-2-ілетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1,2-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід нафталін-2-карбонової кислоти та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Переважними сполуками формул (I) і (II) за винаходом є наступні:

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-фенетилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-бензилпіролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-фенетил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-н-пропіл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

4-ацетиламіно-N-[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

[1-(1-бензил-3-ціанопіперидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

4-(ацетиламінометил)-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]ізонікотинамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

4-хлор-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-3-феноксibenзамід,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]ізонікотинамід,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(циклогексилметил)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-

карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-бензилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(1-метилетил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-4-метансульфоніламінобензамід,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-метансульфоніламінобензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-фторбензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-4-метансульфоніламінобензамід,

[1-(3-ціано-1-циклогексилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-етилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-метилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(3-метилбензил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(2-метилпент-2-еніл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-

карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(1H-індол-3-ілметил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-

карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід піролідін-1-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-ізобутилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-ізопропілпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-ізобутилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової

кислоти,

[1-(3-ціано-1-фенетилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклопропілметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-метилпіперидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціаноазетидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-пропілпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-пропілпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(транс-4-метилциклогексил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклопентилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової

кислоти,

[1-(3-ціано-1-ізобутилпіперидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклопентилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(транс-4-метилциклогексил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-нафталін-2-ілетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-(4-хлорфеніл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

{1-[3-ціано-1-(5-метилтіофен-2-ілметил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3-метилбут-3-еніл]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклопентилметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової

кислоти,

4-хлор-N-[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(2-тіофен-2-ілацетиламіно)пентанової кислоти,

[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-циклогексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[2-(4-хлорфеніл)-1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-нафталін-2-ілетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1,2-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Активність конкретних сполук, представлених у даному описі, відносно катепсину К можна визначати без проведення складних експериментів, керуючись існуючими в даній галузі методами, даним описом і

насамперед рекомендаціями з проведення відповідних дослідів, представленими в розділі "Оцінка біологічних властивостей".

Додатковим об'єктом даного винаходу є представлені нижче сполуки формули (II), які мають активність відносно катепсину K.

Таким чином, у винаході пропонуються також сполуки наведеної вище формули (II), у яких

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, метоксигрупу, етоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, етилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, нафтилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, нафтилсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, нафтиламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, етил, циклопропіл, циклогексил, феніл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₂ означає водень або метил,

R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл, циклогексил, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, цикlopентил, феніл, нафтил, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піримідиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою хлор, фтор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або ціаногрупу, або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає цикlopентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл і тетрагідротіофеніл,

R₄ означає водень,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксиC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкіламіноC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкілтіоC₁₋₅алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, циклопропіл, cyclopentил, циклогексил, феніл, бензил, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, піридиніл і піримідиніл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, фенілсульфоніламіногрупу, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅

додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e , де

R_e представляє собою метил етил, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, піперидиніл, морфолініл, індоліл, тієніл, піридиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу або метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f , де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу.

Переважними серед описаних безпосередньо вище сполуками формули (II), які мають активність відносно катепсину K, є відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу сполуки, у яких

R_1 означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, бензилоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою метил, циклопропіл, феніл, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R_3 означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл, бензил або нафтилметил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, циклопентил, феніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, метоксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, або

R_c представляє собою фтор або оксогрупу, при цьому

R_2 і R_3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл і піперидиніл,

R_5 означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, фенетил, фенпропіл, 2,2-диметилпропіл, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил, феніл, бензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2,6-диметилбензил, 2,5-диметилбензил, 2,4-диметилбензил, 2,3-диметилбензил, 3,4-диметилбензил, 3,5-диметилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 2-метоксибензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, 2-феноксибензил, 3-феноксибензил, 4-феноксибензил, 2-бензилоксибензил, 3-бензилоксибензил, 4-бензилоксибензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 2,5-дифторбензил, 2,4-дифторбензил, 2,3-дифторбензил, 3,4-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 2,4,6-трифторбензил, 2-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 4-трифторметилбензил, нафтилметил, інданілметил, піридинілметил, індолілметил, тієнілметил, 5-метилтієнілметил, піперидиніл, піперидинілкарбоніл, піридинілкарбоніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метилкарбамоїл, фенілкарбамоїл, бензилкарбамоїл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу.

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу переважними з числа описаних безпосередньо вище сполуками формули (II), які мають активність відносно катепсину K, є сполуки, у яких

R_1 означає метоксигрупу, бензилоксигрупу, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою метил, феніл, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R_3 означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл або бензил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, циклопентил, феніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, ацетиламіногрупу, метилтіогрупу, метилсульфоніламіногрупу або фтор, при цьому

R_2 і R_3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл і тетрагідрофураніл, і

R_5 означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, фенетил, фенпропіл, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклогексил, циклопропілметил, циклогексилметил, феніл, бензил, 2-метоксибензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, 4-фторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-трифторметилбензил, нафтилметил, піридинілметил, індолілметил, тієнілметил, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трет-

Ра представляє собою зв'язок, С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₈циклоалкіл, арил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, С₁₋₁₀алкоксигрупу, С₁₋₁₀алканоліл, С₁₋₁₀алканолілоксигрупу, арилоксигрупу, бензілоксигрупу, С₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароілоксигрупу, карбамоіл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений С₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолініном, тіоморфолініном, піперазиніном, індолініном, фуранілом, тієніном, піроліном, оксазоліном, тiazоліном, імідазоліном, триазоліном, тетразоліном, піридиніном, піримідиніном, піразиніном, індоліном, бензофураніном, бензотієніном, бензімідазоліном, бензтіазоліном, хінолініном, ізохінолініном,

хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C₁₋₁₀алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C₁₋₁₀алісоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b,

за умови, що R₁ і R_a одночасно не можуть означати зв'язок, при цьому

R_b означає насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C₁₋₆вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше атомів вуглецю необов'язково замінені на O, N, S(O), S(O)₂ або S, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений 1-2 оксогрупами, групою-NH₂ або одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає C₁₋₄алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл і хіноксалініл, або

R_b означає C₃₋₆циклоалкіл, арил, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, моноC₁₋₅алкіламіногрупу, ди-C₁₋₅алкіламіногрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу,

R₂ означає водень або C₁₋₃алкіл,

R₃ означає зв'язок, водень, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкілен, C₃₋₈циклоалкіл, арилC₁₋₅алкіл або арил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₁₀агскіл, C₃₋₈циклоалкіл, арил, інданіл, інденіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, декагідронафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, дигідробензофураніл, октогідробензофураніл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, тетрагідрохінолініл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₁₀алкоксигрупу, арилоксигрупу, C₁₋₁₀алканоїл, ароїл, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, C₁₋₁₀алканоїлоксигрупу, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою C₁₋₁₀алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою C₁₋₁₀алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, арил, арилC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, арилоксигрупу, арилC₁₋₅алкоксигрупу, ароїл, аміногрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють неароматичне 5-7-членне циклоалкільне або гетероциклічне кільце,

R₄ у кожному випадку незалежно означає водень, гідроксигрупу або C₁₋₃алкіл,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксиC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкіламіноC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкілтіоC₁₋₁₀алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₁₀алкоксигрупу, арилоксигрупу, C₃₋₈циклоалкіл, арил, бензил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, C₃₋₇циклоалкілсульфоніл

C₁₋₅алкіл, арилсульфоніл, C₁₋₅алкіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тетрагідропіраніл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тетразоліл, триазоліл, піразоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіназолініл, тетрагідрохіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₁₀алканоліл, ароїл, C₁₋₁₀алканолілоксигрупу, бензілоксигрупу, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилC₁₋₅алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арил ом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає C₁₋₁₀алканоліламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає C₁₋₁₀алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідогрупу або гуанідогрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксиC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкіламіноC₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкілтіоC₁₋₁₀алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₁₀алкоксигрупу, C₃₋₈циклоалкіл, арил, тетрагідронафтил, інданіл, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₁₀алканоліл, ароїл, C₁₋₁₀алканолілоксигрупу, арилоксигрупу, бензілоксигрупу, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, арилC₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою C₁₋₁₀алканоліламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₁₀алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою C₁₋₁₀алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₁₀алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₁₀алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідогрупу або гуанідогрупу, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, толілсульфоніл, C₁₋₅алкоксигрупу, арил, арилоксигрупу, бензілоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідогрупу або гуанідогрупу,

R₆ означає водень, гідроксигрупу, нітрil або насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C₁₋₆вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше C-атомів необов'язково замінені на O, NH, S(O), S(O)₂ або S, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений 1-2 оксогрупами, групою-NH₂ або одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає C₁₋₄алкіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл,

при цьому R_1 і R_6 у формулі (I) або (II) необов'язково утворюють 4-8-членну моно-або 7-12-членну поліциклічну гетерокільцеву систему, кожна з яких є ароматичною або неароматичною, причому кожне таке гетерокільце необов'язково заміщене одним або більше радикалами R_7 ,

R_7 і R_8 кожен незалежно означає

- C_{1-5} алкільний ланцюг, необов'язково перерваний одним або двома атомами N, O або групами $S(O)_m$ і необов'язково заміщену 1-2 замісниками, вибраними з групи, яка включає оксогрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, галоген, C_{1-4} алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл,

- арил, арилоксигрупу, ароїл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, C_{1-5} алканоїл, C_{1-5} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, C_{1-5} алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-5} алкілтіогрупу, арилтіогрупу, C_{1-5} алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніл аміногрупу, C_{1-5} алкіламіносурьфоніл, ариламіносурьфоніл, C_{3-6} циклоалкіл і бензилоксигрупу, при цьому кожний із вказаних вище залишків необов'язково галогенований,

- галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрин, нітрогрупу або $NH_2C(O)-$, при цьому

m означає 0, 1 або 2, і

X означає $=O$, $=S$ або $=N-R_6$, де R_6 має вищевказані значення,

та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Переважаючими з числа описаних безпосередньо вище сполук є відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу нові сполуки формули (Ia) і формули (Ib), у яких

Het означає піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, піперазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, октагідроіндолізініл, октагідрохінолізініл, декагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, дигідро-оксазоліл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид, імідазолідиніл, піразолідиніл або з'єднану місточковим зв'язком біциклогрупу, вибрану з групи, яка включає азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[2.2.1]гептан, азабіцикло[2.2.2]октан, азабіцикло[3.2.2]нонан, азабіцикло[2.1.1]гексан, азабіцикло[3.1.1]гептан, азабіцикло[3.3.2]декан і 2-окса-або 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R_5 ,

R_1 означає зв'язок, водень, C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкоксигрупу, C_{3-7} циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, тетрагідронафтил, C_{1-7} алкілсульфоніл C_{1-7} алкіл, C_{3-7} циклоалкілсульфоніл C_{1-7} алкіл, арилсульфоніл C_{1-7} алкіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоізоксазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою зв'язок C_{1-7} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, феніл, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C_{1-7} алкоксигрупу, C_{1-7} алканоїл, C_{1-7} алканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C_{1-7} алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-7} алканоїл аміногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-7} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою C_{1-7} алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніл аміногрупу, C_{1-7} алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C_{1-7} алкілсульфоніл аміногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C_{1-7} алкіламіносурьфоніл, ариламіносурьфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-7} алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b , де

R_b означає C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, арил, C_{1-5} алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу,

R_2 означає водень, метил або етил,

R_3 означає зв'язок, водень, C_{1-5} алкіл, C_{2-5} алкілен, C_{3-7} циклоалкіл, арил C_{1-3} алкіл або арил, при цьому R_3 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c , де

R_c представляє собою C_{1-5} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил, інданіл, інденіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, фураніл,

R_c представляє собою C₁₋₅алканоламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₅алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₅алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, індолінілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, триазолілом, тетразолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксигрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d , де

R₄ означає водень або метил,

R₅ означає C₁-гальканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁-галькілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁-галькілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C_{1-5} алканойламіногрупу, ароїламіногрупу, C_{1-5} алкілтіогрупу, де атом сірки може

бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений С₁-залкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою С₁₋₅алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, С₁-залкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, С₁₋₅залкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, С₁₋₅залкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений С₁₋₅залкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом, бензтіазолілом, хінолінілом, ізохінолінілом, хіназолінілом або хіноксалінілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідіногрупу або гуанідіногрупу, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, етил, трет-бутил, толілсульфоніл, С₁₋₃алкоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феніл, нафтил, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₆ означає водень, гідроксигрупу, нітрil або насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений С₁₋₆вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше С-атомів необов'язково замінені на О, NH, S(O), S(O)₂ або S, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений 1-2 оксогрупами, групою-NH₂ або одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає С₁₋₄залкіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл,

при цьому R₁ і R₆ у сполучі формули (Ia) або формули (Ib) утворюють моноциклічне 5-, 6-або 7-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене радикалом R₇, або біциклічне кільце, у якого перше 5-, 6-або 7-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце сконденсоване з другим 5-7-членним ароматичним або неароматичним гетероциклічним або карбоциклічним кільцем, при цьому кожне з таких кілець необов'язково незалежно заміщене одним або більше радикалами R₇,

R₇ і R₈ незалежно один від одного означають С₁₋₅залкіл, С₃₋₆циклоалкіл, арил, С₁₋₅алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, при цьому кожний із вказаних залишків необов'язково галогенований, або означають галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрil, нітрогрупу або NH₂C(O)-,

m означає 0, 1 або 2 і

X означає О або S.

Іншими переважними серед описаних безпосередньо вище сполук є відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Net означає піперидиніл, піролідініл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, октагідроіндолізиніл, октагідрохінолізиніл або азабіцикло[3.2.1]октаніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, С₁₋₅залкіл, С₁₋₅алкоксигрупу, С₃₋₆циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, С₁₋₃залкілсульфоніл, С₁₋₃залкіл, С₃₋₆циклоалкілсульфоніл, С₁₋₃залкіл, арилсульфоніл, С₁₋₃залкіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, ізоксазоліл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, С₁₋₃залкіл, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, нафтил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, С₁₋₃алкоксигрупу, С₁₋₃залканоїл, С₁₋₃залканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, С₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений С₁₋₃залкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_a представляє собою С₁₋₃залканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, С₁₋₃залкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений С₁-залкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою С₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, С₁-залкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, С₁₋₃залкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, С₁₋₃залкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений С₁₋₃залкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідіногрупу або гуанідіногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає С₁₋₃залкіл, С₃₋₆циклоалкіл, арил, С₁₋₃алкоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідіногрупу або гуанідіногрупу,

R₂ означає водень або метил,

R₃ означає зв'язок, водень, C₁₋₅алкіл, C₂₋₅алкілен, C₄₋₆циклоалкіл або арил C₁₋₂алкіл, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₄алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, індолініл, фураніл, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₄алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁₋₃алканоїл, бензоїл, C₁₋₃алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, C₁₋₃алканоїлоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₃алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніл аміногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніл аміногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₅алкілом або арилом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, амідногрупу або гуанідногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, бензил, C₁₋₃алкоксигрупу, феноксигрупу, фенілC₁₋₃алкоксигрупу, бензоїл, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу або ціаногрупу,

R₄ означає водень,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіламіноC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілтіоC₁₋₆алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₆алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл і бензоксазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₃алканоїл, бензоїл, нафтоїл, C₁₋₄алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₄алкоксикарбоніл, арилC₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₄алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₄алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, піразинілом, індолілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₄алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₄алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₄алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₄алкілом, арилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, C₁₋₄алканоїл, ароїл, C₁₋₄алканоїлоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₄алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₄алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₄алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₄алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₄алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₄алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₄алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами

R_i, де

R_i означає метил, етил, трет-бутил, толілсульфоніл, метоксигрупу, циклопропіл, феніл, феноксигрупу, бензилксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

при цьому R₁ і R₆ у сполучі формули (Ia) або формули (Ib) необов'язково утворюють моноциклічне 5- або 6-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене радикалом R₇, або біциклічне кільце, у якого перше 5-, 6- або 7-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце сконденсоване з другим 5-6-членним ароматичним або неароматичним гетероциклічним або карбоциклічним кільцем, причому кожне з таких кілець необов'язково незалежно заміщене одним або більше радикалами R₇,

R₇ і R₈ незалежно один від одного означають C₁₋₄алкіл, C₅₋₆Циклоалкіл, C₁₋₄алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, нітрил, нітрогрупу або NH₂C(O)- і

X означає O.

Іншими переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу є нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азебаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₆,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, C₁₋₃алкіл, циклопропіл, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₁₋₃алканоліл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, арилоксигрупу, бензил оксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолініном, тіоморфолініном або піперазиніном, або

R_a представляє собою C₁₋₃алканоліламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолініном, тіоморфолініном або піперазиніном, або

R_a представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолініном, тіоморфолініном або піперазиніном, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідиногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₂ означає водень,

R₃ означає зв'язок, C₁₋₃алкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₃алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁₋₂алканоліл, бензоїл, C₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, C₁₋₂алканолілоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алканоліламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом або фенілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або ціаногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, циклопропіл, циклогексил, феніл, бензил, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, бензоїл, фтор, хлор, оксогрупу або ціаногрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксиC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкіламіноC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкілтіоC₁₋₅алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкоксигрупу, феноксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₃алканоліл, бензоїл, нафтоїл, C₁₋₃алканолілоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолініном, піперазиніном, оксазоліном, тіазоліном, імідазоліном, піридиніном або піримідиніном, або

R₅ означає C₁-залканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁-залкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁-залкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁-залкоксихарбоніламіногрупу, феноксихарбоніламіногрупу, C₁-залкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁-залкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁-залкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁-залкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e де

R_e представляє собою C₁-залкіл, C₁-залкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁-залканоїл, ароїл, C₁-залканоїлоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C₁-залкоксихарбоніл, феноксихарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁-залкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁-залканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁-залкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁-залкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁-залкоксихарбоніламіногрупу, феноксихарбоніламіногрупу, C₁-залкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁-залкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁-залкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁-залкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_f і R_g у сполуці формули (Ia) або формули (Ib) утворюють біциклічне кільце, у якого перше 5-або 6-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце сконденсоване з другим 5-6-членним гетероарильним, гетероциклічним або фенільним кільцем, причому кожне з таких кілець необов'язково незалежно заміщене одним або двома радикалами R₇.

Наступними переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азепаніл або тетрагідропіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, метил, етил, циклопропіл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксихарбоніл, феноксихарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або R_a представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксихарбоніламіногрупу, феноксихарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або R_a представляє собою фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, C₁-залкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, C₅₋₆циклоалкіл, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксихарбоніл, феноксихарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або арилом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до

сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або арилом,

R_c представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_c представляє собою фтор, хлор або оксогрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d , де

R_d означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу,

R_5 означає зв'язок, водень, карбоніл, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілтіо C_{1-4} алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C_{1-4} алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C_{1-2} алканоїл, бензоїл, нафтоїл, C_{1-2} алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C_{1-2} алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_5 означає C_{1-2} алканоїламіногрупу, бензоїл аміногрупу, C_{1-2} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_5 означає C_{1-2} алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C_{1-2} алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C_{1-2} алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніл аміногрупу, C_{1-2} алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_5 означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_5 додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e , де

R_e представляє собою C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксигрупу, C_{3-6} циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C_{1-2} алканоїл, ароїл, C_{1-2} алканоїлоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C_{1-2} алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C_{1-2} алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C_{1-2} алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C_{1-2} алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніл аміногрупу, C_{1-2} алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C_{1-2} алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C_{1-2} алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C_{1-2} алкілом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f , де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, і

R_1 і R_6 у сполуці формули (Ia) або формули (Ib) утворюють біциклічне кільце, у якого 5-6-членне ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце сконденсоване з фенільним кільцем, причому кожне з таких кілець необов'язково незалежно заміщене одним або двома радикалами R_7 .

Переважними сполуками серед описаних безпосередньо вище є відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу нові сполуки формули (Ia) або формули (Ib), у яких

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл, азебан-3-іл, азебан-4-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R_5 ,

R_1 означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R_1 необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a , де

R_a представляє собою метил, феніл, тієніл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, де атом

азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, циклогексил, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклогексил, цикlopентил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоіл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор, хлор або оксогрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₄алкіл, C₁₋₂алкоксиC₁₋₂алкіл, C₁₋₂алкіламіноC₁₋₂алкіл, C₁₋₂алкілтіоC₁₋₂алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₂алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, бензил, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, піридиніл і піримідиніл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, ацетил, бензоіл, ацетилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоіл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, піперидиніл, морфолініл, індоліл, тієніл, піридиніл, ацетил, бензоіл, ацетилоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбамоіл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом[#] або фенілом, або

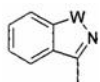
R_e представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу, і

R₁ і R₆ у сполучі формули (Ia) або формули (Ib) утворюють біциклічне кільце



де W означає-S(O)_n-O-C(O)- або -N-C(O)-, n означає 0, 1 або 2 і де кожне кільце необов'язково незалежно заміщене одним або двома радикалами R₇.

Іншими переважними сполуками серед описаних безпосередньо вище є відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає ізопропіл, бензилоксигрупу, циклогексил, феніл, 4-(ацетиламіно)феніл, 4-(метансульфоніламіно)феніл, 4-метоксифеніл, 3-феноксифеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, нафтил, тієнілметил, піперидиніл, морфолініл, піролідиніл, піперазиніл, фураніл, тієніл, 5-хлортієніл, піридин-4-іл, піразиніл, метиламіногрупу, етиламіногрупу, диметиламіногрупу або діетиламіногрупу,

R₃ означає етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, циклогексил, цикlopентил, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор або хлор,

R₅ означає зв'язок, карбоніл, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, бензил, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоіл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, тієніл, 5-метилтієніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, піперидиніл, піридиніл, індоліл, 1-(толілсульфоніл)індоліл, карбамоіл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом,

фенілом або бензилом, або

R₆ представляє собою гідроксигрупу, фтор, хлор, оксогрупу, диметиламіногрупу або трифторметил, і n означає 2.

Наступними переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

R₁ і R₆ залишаються ациклічними,

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азепаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, арилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, C₁₋₃алкіл, циклопропіл, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₁₋₃алканоїл, C₁₋₃алканоїлоксигрупу, арилоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, ароїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, арилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, арилоксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁₋₃алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, арилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідиногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₂ означає водень,

R₃ означає зв'язок, C₁₋₃алкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою C₁₋₃алкіл, C₅₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, C₁₋₃алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁₋₂алканоїл, бензоїл, C₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, C₁₋₂алканоїлоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C^{*}алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом або арилом, або

R_c представляє собою C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, арилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁алкілом або фенілом, або

R_c представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або ціаногрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, циклопропіл, циклогексил, феніл, бензил, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, бензоїл, фтор, хлор, оксогрупу або ціаногрупу,

R_d означає водень,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксиC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкіламіноC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкілтіоC₁₋₅алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкоксигрупу, феноксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₃алканоїл, бензоїл, нафтоїл, C₁₋₃алканоїлоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₃алканоїламіногрупу, ароїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензофуранілом, бензотієнілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу,

фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніл аміногрупу, C₁-залкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкоксигрупу, C₃₋₇циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁₋₃алканоїл, ароїл, C₁₋₃алканоїлоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₃алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₃алканоїламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₃алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою C₁₋₃алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₃алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₃алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₃залкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₃алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тіазолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R_e представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R₆ означає гідроксигрупу, нітрил або насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C₁₋₅вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше C-атомів необов'язково замінені на O, NH або S(O)₂, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений 1-2 оксогрупами, групою-NH₂ або одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка включає C₁₋₄алкіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тіопіраніл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, бензоксазоліл і хіноксалініл, і

X означає O.

Переважаючими сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

R₁ означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою зв'язок, метил, етил, циклопропіл, феніл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, C₁₋₃алкіл, C₂₋₄алкілен, C₅₋₆циклоалкіл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, C₅₋₆циклоалкіл, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензтіазоліл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або арилом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або арилом, або

R_c представляє собою, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу,

фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_c представляє собою фтор, хлор або оксогрупу, при цьому R_c додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_d, де

R_d означає метил, циклопропіл, феніл, метоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілтіоC₁₋₄алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₄алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, нафтил, бензил, інданіл, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл і бензтіазоліл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, C₁₋₂алканоліл, бензоіл, нафтоіл, C₁₋₂алканолілоксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₂алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає C₁₋₂алканоліламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом, піримідинілом, бензімідазолілом або бензтіазолілом, або

R₅ означає C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R₅ означає фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою C₁₋₃алкіл, C₁₋₂алкоксигрупу, C₃₋₆циклоалкіл, феніл, нафтил, інданіл, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, індоліл, тієніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, C₁₋₂алканоліл, ароіл, C₁₋₂алканолілоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, C₁₋₂алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, бензоілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C₁₋₂алканоліламіногрупу, бензоїламіногрупу, C₁₋₂алкілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою C₁₋₂алкоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений C₁₋₂алкілом, фенілом, нафтилом, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом, піперазинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піридинілом або піримідинілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, і

R₆ означає нітрил або насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C₁₋₅вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше C-атомів необов'язково замінені на O, NH або S(O)₂, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений оксогрупою, групою-NH₂, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперазинілом, піридинілом, піримідинілом або піразинілом.

Іншими переважними сполуками серед описаних безпосередньо вище є відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу нові сполуки формули (Ia) або формули (Ib), у яких

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл, азебан-3-іл, азебан-4-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, тiazоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою метил, феніл, тієніл, метоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, бензоілоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, метилтіогрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_a представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, циклогексил, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклогексил, цикlopентил, інданіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоіл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор, хлор або оксогрупу,

при цьому конфігурація у стереоцентрі, що визначається замісниками R₂ і R₃, коли вони мають різні значення, і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, представляє собою L-конфігурацію,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₄алкіл, C₁₋₂алкоксиC₁₋₂алкіл, C₁₋₂алкіламіноC₁₋₂алкіл, C₁₋₂алкілтіоC₁₋₂алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₂алкоксигрупу, феноксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, бензил, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, піридиніл і піримідиніл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в цьому абзаці, ацетил, бензоіл, ацетилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, піперидиніл, морфолініл, індоліл, тієніл, піридиніл, ацетил, бензоіл, ацетилоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу, і

R₆ означає нитрил або насичений або ненасичений розгалужений або нерозгалужений C₁₋₅вуглецевий ланцюг, який необов'язково частково або повністю галогенований, при цьому один або більше C-атомів необов'язково замінені на O, NH або S(O)₂, а вказаний ланцюг необов'язково незалежно заміщений оксогрупою, групою-NH₂, морфолінілом або піперазинілом.

Наступними переважними сполуками з числа описаних безпосередньо вище є згідно із ще одним варіантом здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидин-4-іл, піперидин-3-іл, піролідин-3-іл, азетидин-3-іл або тетрагідропіран-4-іл, при цьому кожне з вказаних кілець заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає ізопропіл, бензилоксигрупу, циклогексил, феніл, 4-(ацетиламіно)феніл, 4-(метансульфоніламіно)феніл, 4-метоксифеніл, 3-феноксифеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, нафтил, тієнілметил, піперидиніл, морфолініл, піролідиніл, піперазиніл, фураніл, тієніл, 5-хлортієніл, піридин-4-іл, піразиніл, метиламіногрупу, етиламіногрупу, диметиламіногрупу або діетиламіногрупу,

R₃ означає етил, н-пропіл, пропеніл, бутеніл, ізобутеніл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, циклогексил, цикlopентил, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, метоксигрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фтор або хлор,

R₅ означає зв'язок, карбоніл, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, бензил, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоіл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, тієніл, 5-метилтієніл, метоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, піперидиніл, піридиніл, індоліл, 1-(толілсульфоніл)індоліл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, фенілом або бензилом, або

R_e представляє собою гідроксигрупу, фтор, хлор, оксогрупу, диметиламіногрупу або трифторметил, і

R₆ означає ацетил, C₁₋₃алкіламінокарбоніл або C₁₋₃алкоксикарбоніл.

Іншими переважними сполуками серед описаних безпосередньо вище є відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу нові сполуки формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидин-4-іл або піролідин-3-іл,

R₁ означає морфолін-4-іл, п-фторфеніл або п-метоксифеніл,

R₅ означає метил, пропіл, н-пентил або циклогексил і

R₆ означає ацетил, етиламінокарбоніл або етоксикарбоніл.

Активність конкретних сполук, представлених у даному описі, відносно катеписину K можна визначати без проведення складних експериментів, керуючись існуючими в даній галузі методами, даним описом й насамперед рекомендаціями з проведення відповідних дослідів, представленими в розділі "Оцінка біологічних властивостей".

Додатковим об'єктом даного винаходу є представлені нижче сполуки формул (Ia) і (Ib), які мають активність відносно катеписину K.

Таким чином, у винаході відповідно до найбільш загального варіанта його здійснення пропонуються також сполуки наведених вище формул (Ia) і (Ib), у яких

Het означає піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, азебаніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл або тетрагідротіопіраніл, при цьому кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене одним або більше радикалами R₅,

R₁ означає зв'язок, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тієніл, імідазоліл, метоксигрупу, етоксигрупу, ацетил, ацетоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, етилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, C₁₋₂алкілкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, нафтилкарбамоїлоксигрупу, C₁₋₂алкілсульфоніл аміногрупу, феніл сульфониламіногрупу, нафтилсульфониламіногрупу, C₁₋₂алкіламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, нафтиламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом, фенілом, нафтилом, піролідинілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або піперазинілом, або

R_a представляє собою галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксамід, амідногрупу або гуанідногрупу, при цьому R_a додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_b, де

R_b означає метил, етил, циклопропіл, циклогексил, феніл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₂ означає водень або метил,

R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл, циклогексил, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, циклопентил, феніл, нафтил, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, кубаніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, феноксикарбоніл, ацетоксигрупу, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфониламіногрупу, фенілсульфониламіногрупу, метиламіносульфоніл, феніламіносульфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою хлор, фтор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або ціаногрупу,

при цьому R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл і тетрагідротіофеніл,

R₄ означає водень,

R₅ означає зв'язок, водень, карбоніл, C₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкоксиC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкіламіноC₁₋₅алкіл, C₁₋₅алкілтіоC₁₋₅алкіл, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, C₁₋₅алкоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, бензил, гетероцикліл, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, піридиніл і піримідиніл, гетероциклілоксигрупу, у якій гетероциклільний фрагмент вибраний із групи, вказаної вище в

цьому абзаці, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, бензоїлоксигрупу, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, фенілтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ означає метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, фенілсульфоніламіногрупу, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R₅ фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R₅ додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_e, де

R_e представляє собою метил, етил, метоксигрупу, етоксигрупу, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, нафтил, інданіл, піперидиніл, морфолініл, індоліл, тієніл, піридиніл, метоксигрупу, етоксигрупу, ацетил, бензоїл, ацетилоксигрупу, феноксигрупу, бензилоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, фенілтіогрупу або метилтіогрупу, де атом сірки може бути окислений до сульфоксиду або сульфону, уреїдогрупу, у якій будь-який атом азоту може бути незалежно заміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою метоксикарбоніламіногрупу, етоксикарбоніламіногрупу, феноксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, фенілкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, феніламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, етилом або фенілом, або

R_e представляє собою фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід, при цьому R_e додатково необов'язково може бути заміщений одним або більше радикалами R_f, де

R_f означає метил, феніл, толілсульфоніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, фтор, хлор або оксогрупу.

Переважаючими інгібіторами катепсину К з числа описаних безпосередньо вище є сполуки, у яких

R₁ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, бензилоксигрупу, циклопропіл, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою метил, циклопропіл, феніл, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл, бензил або нафтилметил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, циклопентил, феніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, карбамоїл, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом або фенілом, або

R_c представляє собою ацетиламіногрупу, бензоїламіногрупу, метилтіогрупу, метоксикарбоніламіногрупу, метилкарбамоїлоксигрупу, метилсульфоніламіногрупу, метиламіносальфоніл, аміногрупу, де атом азоту може бути незалежно моно-або дизаміщений метилом, або

R_c представляє собою фтор або оксогрупу,

при цьому R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл і піперидиніл, і

R₅ означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, фенетил, фенпропіл, 2,2-диметилпропіл, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил, феніл, бензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2,6-диметилбензил, 2,5-диметилбензил, 2,4-диметилбензил, 2,3-диметилбензил, 3,4-диметилбензил, 3,5-диметилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 2-метоксибензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, 2-феноксибензил, 3-феноксибензил, 4-феноксибензил, 2-бензилоксибензил, 3-бензилоксибензил, 4-бензилоксибензил, 2-фторбензил, 3-фторбензил, 4-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 2,5-дифторбензил, 2,4-дифторбензил, 2,3-дифторбензил, 3,4-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 2,4,6-трифторбензил, 2-трифторметилбензил, 3-трифторметилбензил, 4-трифторметилбензил, нафтилметил, інданілметил, піридинілметил, індолілметил, тієнілметил, 5-метилтієнілметил, піперидиніл, піперидинілкарбоніл, піридинілкарбоніл, тетрагідропіраніл, піримідиніл, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метилкарбамоїл, фенілкарбамоїл, бензилкарбамоїл, метилсульфоніламіногрупу, фенілсульфоніламіногрупу, метиламіногрупу, диметиламіногрупу, фтор, оксогрупу або карбоксигрупу.

Більш переважними інгібіторами катепсину К з числа описаних безпосередньо вище є сполуки, у яких

R₁ означає метоксигрупу, бензилоксигрупу, циклогексил, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл, бензил, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або аміногрупу, при цьому R₁ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_a, де

R_a представляє собою метил, феніл, фтор, хлор, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу або карбоксамід,

R₃ означає зв'язок, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, н-пентил, пропеніл, ізобутеніл або бензил, при цьому R₃ необов'язково заміщений одним або більше радикалами R_c, де

R_c представляє собою метил, етил, циклогексил, циклопентил, феніл, фураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, метоксигрупу, феноксигрупу, ацетил, бензоїл, метоксикарбоніл, ацетиламіногрупу,

метилтіогрупу, метилсульфоніламіногрупу або фтор,

при цьому R_2 і R_3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл і тетрагідрофураніл, і

R_5 означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, фенотил, фенопропіл, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклопропіл, циклогексил, циклопропілметил, циклогексилметил, фенол, бензил, 2-метоксибензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, 4-фторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-трифторметилбензил, нафтилметил, піридинілметил, індолілметил, тієнілметил, ацетил, бензоїл, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, фенолкарбамоїл, фенолсульфоніламіногрупу або фтор.

Найбільш переважними інгібіторами катепсину К з числа описаних безпосередньо вище є сполуки, у яких

Het означає піролідиніл, піперидиніл або тетрагідропіраніл,

R_1 означає бензилоксигрупу, феноксигрупу, нафтилоксигрупу, фенол, нафтил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, піридиніл, індоліл, хінолініл, бензофураніл, бензтієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл або феноламіногрупу,

R_3 означає н-пропіл, ізобутил, пропеніл, ізобутеніл або 2,2-диметилпропіл, при цьому R_2 і R_3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють кільце, вибране з групи, яка включає циклопентил, циклогексил і циклогептил, і

R_5 означає метил, етил, н-пропіл, фенотил, трет-бутил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклогексилметил, бензил, 4-фторбензил, нафтилметил, ацетил, бензоїл або бензилоксикарбоніл.

Нижче представлені репрезентативні сполуки за винаходом, які мають потрібну інгібуючу активність відносно катепсину S, що було виявлено в дослідях на клітинах, що проводилися відповідно до методу, описаного у роботі Riese RJ. і ін., Immunity 4: 357-366 (1996), включеної в даний опис як посилання:

'2-[(ацетилімінофенілметил)аміно]-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексилпропіонамід, етиловий ефір '{1-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетиламіно}морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

'2-(N-ціанобензімідоїламіно)-N-(4-ціано-1-метилтперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,

'N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[(етилкарбамоїлімінофенілметил)аміно]пропіонамід,

'N-[4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

'N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

N-(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід '2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Відповідно до наступного варіанту здійснення винаходу в ньому пропонуються також наступні конкретні сполуки, які у дослідях на клітинах виявляють потенційну інгібуючу дію відносно катепсину S у концентраціях 50нМ або менше:

етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиліміно]морфолін-4-ілметил}карбамінової кислоти,

N-(4-ціанометилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(3-оксо-3Н-ізоіндол-1-іламіно)пропіонамід,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(3-оксо-3Н-ізоіндол-1-іламіно)пентанової кислоти,

N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(2-оксо-2Н-бензо[e][1,3]оксазин-4-іламіно)пропіонамід,

етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]піперидин-1-ілметил}карбамінової кислоти,

'2-[(ацетилімінофенілметил)аміно]-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,

етиловий ефір '{1-[4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетиламіно}морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

'2-[(ацетилімінофенілметил)аміно]-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексилпропіонамід,

етиловий ефір '{1-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетиламіно}морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

'N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[(етилкарбамоїлімінофенілметил)аміно]пропіонамід,

'N-[4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

'N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

N-(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід,

N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід і

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід '2-(1,1-діоксо-1Н-λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти.

Будь-які сполуки за винаходом, які містять один або більше асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, дистереомерних сумішей та індивідуальних діастереомерів. Усі подібні ізомерні форми цих сполук включені в обсяг даного винаходу. Кожен стереогенний атом вуглецю може знаходитися в R-або S-конфігурації, якщо не вказане інше, або в комбінації таких конфігурацій.

Деякі зі сполук формул (I), (II), (Ia) і (Ib) можуть існувати більш ніж в одній таутомерній формі. Усі такі

таутомери включені в обсяг даного винаходу.

Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що всі запропоновані у винаході сполуки є хімічно стабільними.

В обсяг винаходу включені також фармацевтично прийнятні похідні сполук формул (I), (II), (Ia) і (Ib). Поняття "фармацевтично прийнятна похідна" стосується будь-якої фармацевтично прийнятної кислоти, солі або ефіру сполуки за винаходом або будь-якої іншої сполуки, яка при її введенні пацієнту здатна перетворюватися (безпосередньо або опосередковано) у сполуку за винаходом, у її фармакологічно активний метаболіт або фармакологічно активний залишок.

Крім того, до сполук за винаходом належать також проліки сполук формул (I), (II), (Ia) і (Ib). Проліки представляють собою такі сполуки, модифікація яких у результаті простого перетворення приводить до утворення сполук за винаходом. До подібних простих хімічних перетворень належать гідроліз, окислення і відновлення, які можуть відбуватися під дією ферментів, у результаті метаболізму або іншим шляхом. Так, зокрема, проліки за винаходом при їх введенні пацієнту можуть перетворюватися в сполуку формули (I), (II), (Ia) і (Ib), виявляючи тим самим цільову фармакологічну дію.

Нижче представлено більш докладний опис винаходу з метою більш повного розкриття його суті. Використовувані в наступному описі скорочення мають такі значення:

BOC або трет-BOC	трет-бутоксикарбоніл,
трет-Bn	трет-бутпл,
ДМФ	диметилформамід,
EtOAc	етилацетат,
ТГФ	тетрагідрофуран,
Ar	аргон,
	гідрохлорид 1-(3-
ЕДК	диметиламінопропіл)-3-
	етилкарбодііміду і
ГОБТ	1-гідроксибензотриазол.

Крім того, кожний з використовуваних в описі термінів індивідуально або в сполученні з іншими термінами має вказані нижче значення (за винятком випадків, для яких конкретно вказані інші значення).

Термін "алкіл" стосується насиченого аліфатичного радикала, який містить від одного до десяти атомів вуглецю, або моно-або поліненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала, який містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю. Такий моно-або поліненасичений аліфатичний вуглеводневий радикал містить принаймні один подвійний або потрійний зв'язок відповідно. Термін "алкіл" стосується як розгалужених, так і нерозгалужених алкільних груп. Як приклад "алкілу" можна назвати алкільні групи, які представляють собою алкільні групи з прямим ланцюгом, які містять від одного до восьми атомів вуглецю, і алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, які містять від трьох до восьми атомів вуглецю. Іншими прикладами служать (нижч.) алкільні групи, які представляють собою алкільні групи з прямим ланцюгом, які містять від одного до шести атомів вуглецю, і алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, які містять від трьох до шести атомів вуглецю. Слід зазначити, що будь-який складно-складений термін, у якому як його частина присутній префікс "алк-" або "алкіл-", стосується аналогів "алкілу", визначення якого наведено вище. Так, наприклад, такі терміни, як "алкокси", "алкілтіо", стосуються алкільних груп, які зв'язані з другою групою атомом кисню або сірки відповідно. Термін "алканоїл" стосується алкільної групи, зв'язаної з карбонільною групою (C=O). Очевидно, що кожний із представлених у даному описі алкілів або алкільних аналогів є необов'язково частково або повністю галогенованим.

Термін "циклоалкіл" стосується циклічного аналога алкільної групи, як вона визначена вище. Прикладами циклоалкільних груп служать насичені або ненасичені неароматичні циклоалкільні групи, які містять від трьох до восьми атомів вуглецю, а іншими прикладами є циклоалкільні групи, які мають від трьох до шести атомів вуглецю. Очевидно, що кожний із представлених у даному описі циклоалкілів є необов'язково частково або повністю галогенованим.

Термін "арил" стосується фенілу і нафтилу.

Термін "гало" стосується галогенового радикала, вибраного з фтору, хлору, бромі і йоду. Репрезентативними галогрупами є відповідно до винаходу фтор, хлор і бром.

Термін "гетероарил" стосується стабільного 5-8-членного (але переважно 5-або 6-членного) моноциклічного або 7-12-членного поліциклічного, переважно біциклічного, ароматичного гетероциклічного радикала. Кожен такий гетероцикл складається з атомів вуглецю і 1-4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероцикл може бути приєднаний через будь-який атом кільця, що забезпечує утворення стабільної структури. Прикладами "гетероарилу" є такі радикали, як фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, пуриніл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, птеридиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл і феноксазиніл.

Термін "гетероцикл" стосується стабільного 4-8-членного (але переважно 5-або 6-членного) моноциклічного або 7-12-членного поліциклічного, переважно біциклічного, гетероциклічного радикала, який може бути насиченим або ненасиченим і є неароматичним. Кожен такий гетероцикл складається з атомів вуглецю і 1-4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероцикл може бути приєднаний через будь-який атом кільця, що забезпечує утворення стабільної структури. Прикладами "гетероциклу" є такі радикали, як піролініл, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, піперазиніл, індолініл, азетидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іламін, дигідрооксазоліл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид і імідазолідиніл-2,4-діон.

"Гетероцикл", "гетероарил" або "арил", коли вони зв'язані з яким-небудь іншим фрагментом або залишком, мають, якщо не вказане інше, ті ж значення, що і наведені вище. Так, наприклад, "ароїл"

стосується фенілу або нафтилу, зв'язаного з карбонільною групою (C=O).

Під "арилом" або "гетероарилом" у кожному випадку, якщо не вказане інше, розуміється і їх частково або повністю гідрована похідна. Так, наприклад, хінолініл може представляти собою декагідрохінолініл і тетрагідрохінолініл, нафтил може представляти собою його гідровану похідну, таку як тетрагідронафтил. Фахівцям у даній галузі відомі й інші частково або повністю гідровані похідні арильних та гетероарильних сполук, представлених у даному описі.

Під гетероциклом, який стосується залишку "Het", слід розуміти стабільний неароматичний спірогетероциклічний, 4-8-членний (але переважно 5-або 6-членний) моноциклічний або 7-12-членний поліциклічний, переважно біциклічний, гетероциклічний радикал, який може бути насиченим або ненасиченим, або з'єднаний містчковим зв'язком C₆-C₁₀біциклогрупу, у якій один або більше атомів вуглецю необов'язково замінені на гетероатом. Кожен такий гетероцикл складається з атомів вуглецю і 1-4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероцикл може бути приєднаний через будь-який атом кільця, що забезпечує утворення стабільної структури. Прикладами залишку "Het" є такі гетероцикли: азепаніл, піперидиніл, піролідиніл, азетидиніл, оксепаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл, азоканіл, оксоканіл, 1,3-діазоканіл, 1,4-діазоканіл, 1,5-діазоканіл, 1,3-діоксоканіл, 1,4-діоксоканіл, 1,5-діоксоканіл, 1,3-оксазоканіл, 1,4-оксазоканіл, 1,5-оксазоканіл, 1,3-діазепаніл, 1,4-діазепаніл, 1,3-діоксепаніл, 1,4-діоксепаніл, 1,3-оксазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 1,2-тіазоканіл-1,1-діоксид, 1,2,8-тіадіазоканіл-1,1-діоксид, 1,2-тіазепаніл-1,1-діоксид, 1,2,7-тіадіазепаніл-1,1-діоксид, тетрагідротіофеніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, піперазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, піразолідиніл, дигідрооксазоліл, дигідротіазоліл, дигідроімідазоліл, ізоксазолініл, оксазолідиніл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид, імідазолідиніл-2,4-діон, імідазолідиніл, морфолініл, діоксаніл, тетрагідропіридиніл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, дигідропіраніл, дитаніл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, індолініл, октагідроізохінолініл, дигідроіндолізиніл, октагідроіндолізиніл, октагідроіндолініл, декагідрохінолініл, декагідрохінокалініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінокалініл або 1,2,3,4-тетрагідрохінокалініл, азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[2.2.1]гептан, азабіцикло[2.2.2]октан, азабіцикло[3.2.2]нонан, азабіцикло[2.1.1]гексан, азабіцикло[3.1.1]гептан, азабіцикло[3.3.2]декан і 2-окса-або 2-тіа-5-азабіцикло[2.2.1]гептан, при цьому кожне гетероциклічне кільце заміщене одним або більше радикалами R₅.

Значення замісника R₅ наведені вище.

У контексті даного опису поняття "азот" і "сірка" включають будь-які окислені форми азоту і сірки, а також кватернізовану форму азотистої основи.

Нижче винахід пояснюється на конкретних прикладах його здійснення. Ці приклади ілюструють переважні варіанти здійснення даного винаходу і не обмежують його обсяг.

Для фахівця в даній галузі очевидно, що в розглянутих нижче ілюстративних прикладах можна використовувати й інші конкретні реагенти або умови, необхідні для одержання тих або інших індивідуальних сполук. Вихідні матеріали, використовувані в описаних нижче реакціях, проілюстрованих відповідними схемами, є або комерційно доступними продуктами, або можуть бути легко одержані фахівцями з комерційно доступних продуктів.

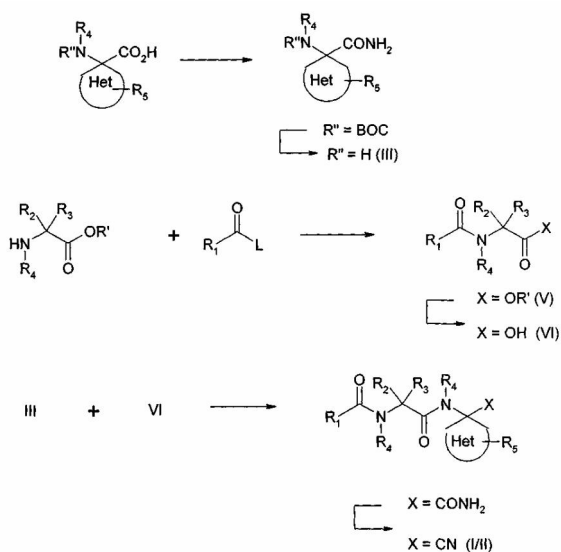
ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ

Даний винахід стосується також способу одержання запропонованих у ньому нових сполук. Запропоновані у винаході сполуки можна одержувати описаними нижче методами. У цих методах синтезу використовуються стандартні реакції пептидного сполучення, введення і видалення захисних груп (див., наприклад, M. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, вид-во Springer-Verlag, 1984), які у повному обсязі включені в даний опис як посилання.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛ (I) ТА (II)

Запропоновані у винаході сполуки, які відповідають формулам (I) і (II), можна одержувати за методом А, проілюстрованим на схемі I.

Схема I (метод А)

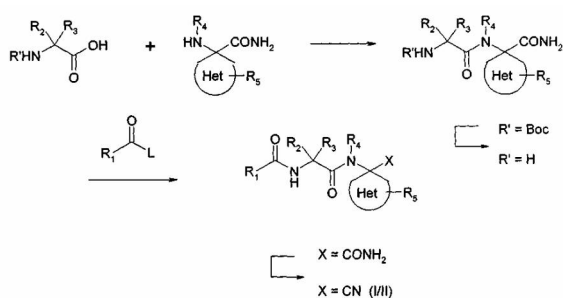


Відповідно до методу А відповідним чином захищену амінокислоту, яка несе "Het", піддають взаємодії з аміаком у стандартних умовах реакції сполучення. Як приклад придатної захисної групи можна назвати

трет-бутоксикарбоніл (ВОС). Під стандартними умовами сполучення розуміється, наприклад, об'єднання вихідного продукту в присутності агента сполучення, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (ЕДК), з 1-гідроксибензотриазолом (ГОБТ) у прийнятному розчиннику, такому як ДМФ або метиленхлорид. При цьому можна додавати основу, таку як N-метилморфолін. Після цього видаляють захисну групу з одержанням аміду амінокислоти III. Потім ефір амінокислоти (IV), що несе R₂, R₃ і необов'язково R₄, значення якого відрізняється від H, піддають взаємодії з активованою кислотою [R₁C(O)L], такою як хлорангідрид кислоти (L означає Cl), у присутності прийнятої основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, з одержанням сполуки V. В іншому варіанті можна використовувати карбонову кислоту [R₁C(O)L, L означає OH] і проводити активацію, використовуючи стандартні умови пептидного сполучення, наприклад ЕДК і ГОБТ, як це описано вище. Якщо в сполуці V R₄ представляє собою H, то цю сполуку V необов'язково можна піддавати взаємодії з алкілгалогенідом у присутності прийнятої основи, такої як гідрид натрію, у придатному для цієї мети розчиннику, такому як ДМФ або ТГФ, з одержанням сполуки V, у якій R₄ означає алкіл. Після перетворення в карбонову кислоту одержують сполуку VI. У результаті стандартного пептидного сполучення сполук III і VI з наступною дегідратацією аміду одержують цільовий нітрил I або II. Як приклад прийнятних умов дегідратації можна назвати використання хлорангідриду ціанурової кислоти в ДМФ.

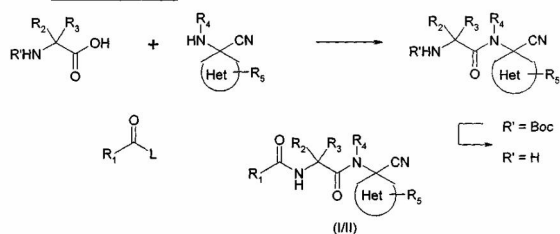
В одному з варіантів (метод Б), проілюстрованому на схемі II, амінокислоти, що несе "Het", піддають сполученню з амінозахищеною амінокислотою, що несе R₂ і R₃. Придатна для цієї мети захисна група й умови сполучення описані вище. Після видалення захисної групи проводять подальшу взаємодію з R₁C(O)L (як це описано для методу А). У результаті перетворення аміду в нітрил за описаною вище методикою одержують сполуку I або II.

Схема II (метод Б)



Запропоновані у винаході сполуки, які відповідають формулам (I) і (II), можна також одержувати за методом В, проілюстрованим на схемі III.

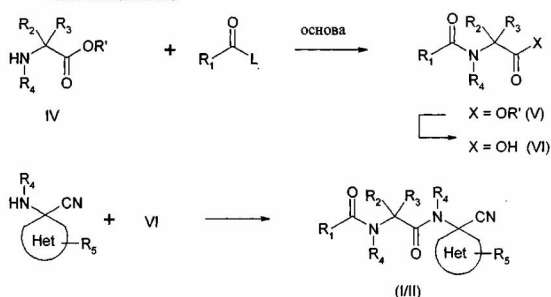
Схема III (метод В)



У цьому варіанті (метод В) амініонітрил, що несе "Het", піддають сполученню з амінозахищеною амінокислотою, що несе R₂ і R₃. Придатна для цієї мети захисна група й умови сполучення описані вище. Після видалення захисної групи проводять подальшу взаємодію з R₁C(O)L, як це описано вище, з одержанням нітрилу (I/II).

Запропоновані у винаході сполуки, що відповідають формулам (I) і (II), можна також одержувати відповідно до наведеної нижче схемою IV (метод Г).

Схема IV (метод Г)



Відповідно до іншого варіанта (метод Г), проілюстрованого на схемі IV, ефір амінокислоти (IV), що несе R₂, R₃ і необов'язково R₄, значення якого відрізняється від H, піддають взаємодії з R₁C(O)L, як це описано вище для методу А. Після перетворення в карбонову кислоту одержують сполуку VI. У результаті стандартного пептидного сполучення амініонітрилу, що несе "Het", зі сполукою VI одержують цільовий

нітрил (I/II).

Проміжний амініонітрил, використовуваний у вищеописаних методах В іг, можна одержувати відповідно до схеми V.

Схема V

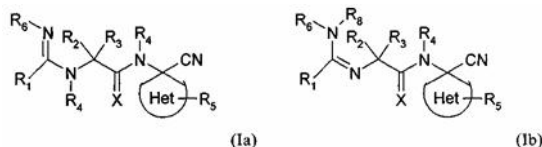


У цьому методі кетон, що несе "Het", піддають взаємодії з первинним аміном або сіллю амонію, такою як хлорид амонію, і ціанідною сіллю, такою як ціанід калію або ціанід натрію, у прийнятному розчиннику, такому як вода або розчин аміаку в метанолі, при температурі від приблизно кімнатної до температури перегонки.

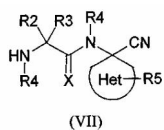
У кожному з вищеописаних методів необхідні вихідні сполуки є або комерційно доступними продуктами, або легко можуть бути одержані фахівцем у даній галузі за відомими з літератури методами, описаними, наприклад, у Leung M.-K., Lai J.-L., Lau K.-H., Yu, H.-H., Hsiao J.-J., J. Org. Chem. 61: 4175-4179 (1996); у Mee J.D., J. Org. Chem. 40: 2135-2136 (1975); у Micovic I.V., Roglic G.M., Ivanovic M.D., Dosen-Micovic L., Kiricojevic V.D., Popovic J.B., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2041-2050 (1996); у Tomus I., Schaumann E., Tetrahedron 52, 725-732 (1996); Jadhav P.K., Woerner F.J., Tetrahedron Letters 36: 6383-6386 (1995); у Kochhar K.S. і ін., Tetrahedron Letters 25: 1871-1874 (1984); у Fordon K.J., Crane C.G., Burrows C.J., Tetrahedron Letters 35: 6215-6216 (1994). Усі вказані літературні джерела в повному обсязі включені в даний опис як посилання.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛ (Ia) ТА (Ib)

Винахід стосується також способу одержання запропонованих у ньому нових сполук формул (Ia) і (Ib). Ці сполуки за винаходом можна одержувати за описаними нижче методами.

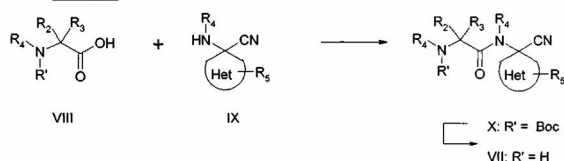


Ключовою проміжною сполукою при одержанні сполук формул (Ia) і (Ib) є проміжний дипептиднітрил (VII):



Синтез проміжних продуктів формули (VII) описаний у заявці на патент США 60/153738 і проілюстрований нижче на схемах VI і VII.

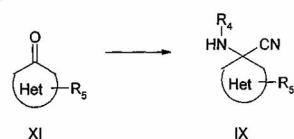
Схема VI



Як показано на схемі VI, амінокислоту, що несе прийнятну захисну групу R' (VIII), піддають взаємодії з амініонітрилом (IX) у придатних умовах сполучення. Як приклад придатної захисної групи можна назвати трет-бутоксикарбоніл (BOC). Під стандартними умовами сполучення розуміється, наприклад, об'єднання вихідного продукту в присутності агента сполучення, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (ЕДК), з 1-гідроксибензотриазолом (ГОБТ) у прийнятному розчиннику, такому як ДМФ або метиленхлорид. При цьому можна додавати основу, таку як N-метилморфолін. Після цього видаляють захисну групу з одержанням нітрилу амінокислоти VII.

Проміжний амініонітрил (IX), використовуваний у методі, проілюстрованому на вищенаведеній схемі VI, можна одержувати відповідно до схеми VII.

Схема VII

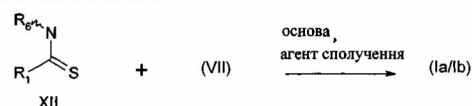


У цьому методі кетон, що несе "Het" (XI), піддають взаємодії з первинним аміном або сіллю амонію, такою як хлорид амонію, і ціанідною сіллю, такою як ціанід калію або ціанід натрію, у придатному розчиннику, такому як вода або розчин аміаку в метанолі, при температурі від приблизно кімнатної до

температури перегонки.

Сполуки формули (Ia/Ib) можна одержувати відповідно до методів Д-З, як це проілюстровано на схемах VIII-IX.

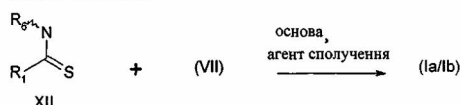
Схема VII (метод Д)



Відповідно до методу Д проміжний дипептиднітрил (VII) або його основну сіль піддають взаємодії зі сполукою (XII) у присутності прийнятного агента сполучення з одержанням цільового продукту (Ia/Ib). Придатні для проведення цієї реакції умови відомі фахівцям у даній галузі, а як деякі приклади прийнятних агентів сполучення можна назвати йодид 2-хлор-1-метилпіридинію [Yong Y.F. і ін., J. Org. Chem. 62: 1540 (1997)], фосген або трифосген [Barton D.H. і ін., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2085 (1982)], алкілгалогеніди [Brand E. і Brand F.C., Org. Synth., 3: 440 (1955)], карбодііміди [Poss M.A. і ін., Tetrahedron Lett., 40: 5933 (1992)] і солі ртуті [Su W., Synthetic Comm., 26: 407 (1996); Wiggall K.J. і Richardson S.K.J., Heterocyclic Chem. 32: 867 (1995)].

Сполуки формул (Ia) і (Ib) можна також одержувати за методом Б, як це проілюстровано на схемі IV, де R представляє собою алкільну або арильну групу.

Схема VIII (метод Е)

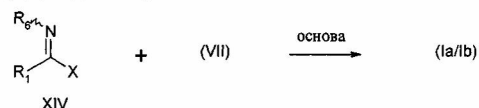


Відповідно до методу Е проміжний дипептиднітрил (VII) або його основну сіль піддають взаємодії зі сполукою XII з додаванням або без додавання основи, такої як триетиламін, з одержанням цільового продукту (Ia/Ib). Придатні для проведення цієї реакції умови відомі фахівцям у даній галузі, а як деякі приклади прийнятних агентів сполучення можна назвати йодид 2-хлор-1-метилпіридинію [Yong Y.F. і ін., J. Org. Chem. 62: 1540 (1997)], фосген або трифосген [Barton D.H. і ін., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2085 (1982)], алкілгалогеніди [Brand E. і Brand F.C., Org. Synth., 3: 440 (1955)], карбодііміди [Poss M.A. і ін., Tetrahedron Lett., 40: 5933 (1992)] і солі ртуті [Su W., Synthetic Comm., 26: 407 (1996); Wiggall K.J. і Richardson S.K.J., Heterocyclic Chem. 32: 867 (1995)].

Проміжна сполука XII є або комерційно доступним продуктом, або може бути синтезована за відомими фахівцям у даній галузі методами і описана в літературі, наприклад у Francesconi I. і ін., J. Med. Chem. 42: 2260 (1999); у Kurzer F., Lawson A., Org. Synth., 645 (1963) і в Gutman A.D., патент US 3984410, 1976.

Відповідно до методу Ж, проілюстрованому на схемі IX, замість проміжної сполуки XII в аналогічній реакції можна використовувати проміжну сполуку XIV, що містить галоген або іншу придатну групу (X), що вилучається.

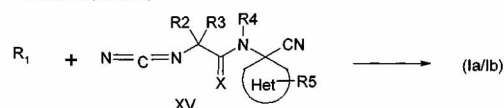
Схема IX (метод Ж)



Відповідно до методу Ж проміжний дипептиднітрил (VII) або його основну сіль піддають взаємодії з проміжною сполукою XIV з додаванням або без додавання основи, такої як триетиламін, з одержанням цільового продукту (Ia/Ib). Методика проведення подібної реакції відома фахівцям у даній галузі й описана в хімічній літературі [див., наприклад, Dunn A.D., Org. Prep. Proceed. Int. 30: 709 (1998); Lindstroem S. і ін., Heterocycles 38: 529 (1994); Katritzky A.R. і Saczewski F., Synthesis, 561 (1990); Hontz A.C. і Wagner E.C., Org. Synth. IV, 383 (1963); Stephen E. і Stephen H., J. Chem. Soc. C, 490 (1957)].

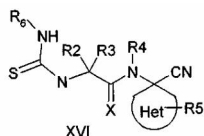
Сполуки формули (Ia/Ib), у яких R₁ представляє собою амін, можна одержувати також за методом З, проілюстрованим на схемі X.

Схема X (метод З)

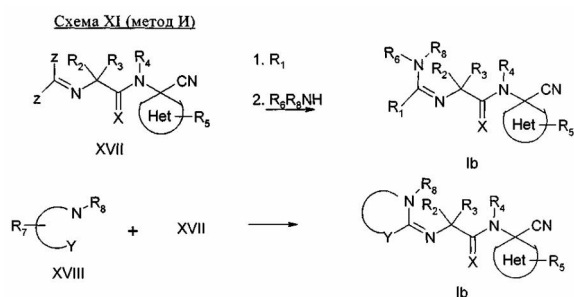


Відповідно до методу З карбодіімідну (XV) похідну сполуки (VII) піддають взаємодії з аміном (R₁) з одержанням цільового гуанідину (Ia/Ib). Перетворення амінів у карбодііміди відомо в даній галузі й описано в літературі [див., наприклад, Pri-Bar I. і Schwartz J., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 347 (1997); Hirao T. і Saegusa T., J. Org. Chem. 40: 298 (1975)]. Реакція карбодіімідів з аміновими нуклеофілами також описана в літературі [див., наприклад, Yoshiizumi K. і ін., Chem. Pharm. Bull. 45: 2005 (1997); Thomas E.W. і ін., J. Med. Chem. 32: 228 (1989); Lawson A. і Tinkler R.B., J. Chem. Soc. C, 1429 (1971)].

Відповідно до однієї з модифікацій методу З як вихідну сполуку можна використовувати тіосечовину XVI (одержувану реакцією відповідного аміну з ізотіоціанатом R₆N=C=S) і потім одержувати in situ відповідний карбодіімід (XV) взаємодією з придатним для цієї мети десульфурізуючим агентом, таким як HgCl₂, у прийнятному розчиннику, такому як ДМФ або ацетонітрил:



Сполуки формули (Ib), де R_1 представляє собою амін, можна одержувати відповідно до загальних рекомендацій, описаних в М. Хааке і В. Шуммфелдер (Synthesis, 753 (1991)). Відповідно до цього методу (метод II, схема XI) проміжну сполуку XVII, що несе дві прийнятні групи Z, що вилучаються, такі як феноксигрупи, послідовно піддають взаємодії з амінами R_1 і R_6R_8NH у придатному розчиннику, такому як метанол або ізопропанол, з одержанням цільового продукту. Реакцію з першим аміном можна проводити приблизно при кімнатній температурі, а реакцію з другим аміном переважно проводити з нагріванням при температурі перегонки розчинника. Якщо сполуку XIII піддають взаємодії з біфункціональним проміжним нуклеофілом XVIII, де Y представляє собою нуклеофільний гетероатом, такий як N, O або S, то можна одержати продукт формули (Ib), де R_1 і R_6 утворюють гетероциклічне кільце. Проміжну сполуку XVII можна одержувати взаємодією сполуки VII (R_4 означає H) з дихлордифеноксиметаном, який у свою чергу можна одержати нагріванням дифенілкарбонату з PCl_5 [R.L. Webb і C.S. Labow, J. Het. Chem., 1205 (1982)]:



Нижче винахід проілюстрований на прикладах, що не обмежують його обсяг.

Для фахівця в даній галузі очевидно, що в розглянутих нижче ілюстративних прикладах можна використовувати й інші конкретні реагенти або умови, необхідні для одержання тих або інших індивідуальних сполук. Вихідні матеріали, використовувані в описаних нижче реакціях, є або комерційно доступними продуктами, або можуть бути легко одержані фахівцями з комерційно доступних продуктів.

ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ

Приклад 1

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-метилпіперидин

У 50мл води готували розчин хлориду амонію (1,89г, 35,37ммоль) і ціаніду калію (2,30г, 35,37ммоль). Потім до цього розчину додавали 1-метил-4-піперидон (1,0г, 8,84ммоль) і перемішували протягом 2 днів. Далі значення рН розчину за допомогою твердого карбонату натрію встановлювали на 11 і реакційний розчин тричі екстрагували $EtOAc$ порціями по 100мл. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням жовтогогарячого масла (857мг). 1H -ЯМР-аналіз показав, що це масло представляло собою суміш цільового амініонітрилу, ціаногідрину і вихідного кетону в співвідношенні 2:1:1. Цю сиру суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) Метилловий ефір N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну

Гідрохлорид метил-L-β-циклогексилаланіну (1,45г, 6,54ммоль) розчиняли в 20мл ДМФ і додавали 10мл основи Хюніга, одержуючи прозорий безбарвний розчин. Потім додавали 4-морфолінкарбонілхлорид (1,17г, 7,85ммоль) і одержану реакційну суміш перемішували при навколишній температурі протягом 6год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в 200мл CH_2Cl_2 і однократно промивали 100мл $EtOAc$ і двічі розсолон порціями по 100мл. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням напівтвердої речовини (1,86г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(в) N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланін

Метилловий ефір N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну (1,86г, 6,23ммоль) розчиняли в 50мл MeOH з додаванням 50мл ТГФ і 50мл води. Потім до реакційного розчину додавали моногідрат LiOH (2,61г, 62,3ммоль) і перебіг реакції контролювали протягом 5хв, а потім кожні 20хв, використовуючи 5%-ний MeOH у CH_2Cl_2 . Через 2год після повного витрачання вихідного матеріалу реакційну суміш промивали 150мл діетилового ефіру, при цьому органічний шар відкидали. Значення рН водного шару встановлювали на 1 за допомогою концентрованої HCl і продукт двічі екстрагували $EtOAc$ порціями по 100мл. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням білої твердої пінистої речовини (1,63г).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ =8,90-7,90 (шир., 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,50-3,36 (m, 4H), 1,90-0,83 (m, 13H).

(г) [1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланін (350мг, 1,23ммоль) розчиняли в 15мл ДМФ. Потім додавали ЕДК (235мг, 1,23ммоль) і ГОБТ (166мг, 1,23ммоль) і одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 20хв, при цьому протягом вказаного проміжку часу тверді речовини переходили в розчин. 4-аміно-4-ціано-1-метилпіперидин (310мг суміші амініонітрил/ціаногідрин/кетон у співвідношенні 2:1:1, що відповідає 1,1ммоль амініонітрилу) розчиняли в 5мл ДМФ, до цього розчину додавали N-метилморфолін (497мг, 4,92ммоль) і одержаний розчин додавали до розчину активованого

ефіру. Одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16 год. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержаний залишок розчиняли в 200 мл EtOAc і послідовно промивали двічі насиченим бікарбонатом натрію порціями по 200 мл і однократно розсолем порцією 100 мл. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, декантували і концентрували з одержанням густого масла. Це масло очищали колонковою хроматографією на SiO₂, використовуючи як елюент від 100%-ного CH₂Cl₂ до 12%-ного MeOH у CH₂Cl₂, з одержанням цільового продукту у вигляді білого порошку (225 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ=7,55 (s, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 4H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,88-2,55 (m, 2H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10-0,83 (m, 17H).

За описаною вище методикою можна синтезувати також наступні сполуки:

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-нафталін-2-ілетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[2-(3-хлорфеніл)-1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[2-(4-хлорфеніл)-1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)етил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)пентил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-феніл-2,6-діоксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-феніл-2,6-діоксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-2-оксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-2-оксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метил-2-оксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1-метил-2-оксопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2]тіазинан-5-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2]тіазинан-5-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-2-метил-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2]тіазинан-5-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-2-метил-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2]тіазинан-5-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-2-оксогексагідропіримідин-5-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-ціано-1,3-диметил-2-оксогексагідропіримідин-5-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2,6]тіадіазинан-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(4-ціано-2,6-диметил-1,1-діоксо-1λ⁶-[1,2,6]тіадіазинан-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(3-ціано-5-оксопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(3-ціано-1-метил-5-оксопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(3-ціано-5-оксопіролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(3-ціано-1-метил-5-оксопіролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти.

Приклад 2

[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціанотетрагідропіран

У 50 мл води готували розчин хлориду амонію (2,12 г, 39,57 ммоль) і ціаніду калію (2,58 г, 39,57 ммоль). До цього розчину додавали тетрагідропіран-4-он (1,0 г, 9,89 ммоль) і перемішували протягом 2 днів. Потім значення рН розчину встановлювали на 11 за допомогою твердого карбонату натрію і реакційний розчин тричі екстрагували EtOAc порціями по 100 мл. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, декантували і концентрували з одержанням прозорого масла (1,02 г). ¹H-ЯМР-аналіз показав, що це масло представляло собою суміш цільового амініонітрилу і ціаногідрину в співвідношенні 7:1. Цю сиру суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) [1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланін (350 мг, 1,23 ммоль) розчиняли в 15 мл ДМФ. Потім додавали ЕДК (235 мг, 1,23 ммоль) і ГОБТ (166 мг, 1,23 ммоль) і одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 20 хв, при цьому протягом вказаного проміжку часу тверді речовини переходили в розчин. 4-аміно-4-ціанотетрагідропіран (161 мг суміші амініонітрилу в співвідношенні 7:1, що відповідає 1,1 ммоль амініонітрилу) розчиняли в 5 мл ДМФ, до цього розчину додавали N-метилморфолін (497 мг, 4,92 ммоль) і одержаний розчин додавали до розчину активованого ефіру. Одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16 год. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержаний залишок інтенсивно перемішували протягом 30 хв із 100 мл суміші води і насиченого бікарбонату натрію в співвідношенні 1:1 з одержанням пластівчастої твердої речовини, яку збирали фільтрацією. Потім цю твердо речовину тричі промивали водою порціями по 50 мл і сушили з одержанням цільового продукту (210 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ =7,80 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,41-2,0 (m, 1H), 3,97-3,62 (m, 8H), 3,50-3,41 (m, 4H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,79-0,75 (m, 13H).

Приклад 3

Етиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно}піперидин-1-карбонової кислоти

(а) Етиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти

У 250мл води готували розчин хлориду амонію (31г, 584ммоль) і ціаніду калію (7,61г, 116,8ммоль). До цього розчину додавали 1-(етоксикарбоніл)-4-піперидон (10г, 58,4ммоль), а потім 50мл MeOH і після цього перемішували протягом 3 днів. Значення рН розчину встановлювали на 11 за допомогою твердого карбонату натрію (20г) і потім реакційний розчин тричі екстрагували EtOAc порціями по 250мл. Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням густого масла. Це масло розтирали з 500мл гексану й одержану тверду речовину збирали фільтрацією (8,3г). ^1H -ЯМР-аналіз показав, що чистота цього продукту перевищувала 95%.

(б) Етиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно}піперидин-1-карбонової кислоти

N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланін (555мг, 1,95ммоль) розчиняли в 15мл ДМФ. Потім додавали ЕДК (373мг, 1,95ммоль) і ГОБТ (264мг, 1,95ммоль) і одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 20хв, при цьому протягом проміжку часу тверді речовини переходили в розчин. Етиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти (350мг, 1,77ммоль) розчиняли в 5мл f ДМФ і додавали до розчину активованого ефіру з наступним додаванням 2мл N-метилморфоліну. Одержану суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16год. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержаний залишок розчиняли в 200мл EtOAc, а потім послідовно промивали двічі насиченим бікарбонатом натрію порціями по 200мл і однократно розсолем порцією 100мл. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням білої твердої речовини. Цю тверду речовину очищали колонковою хроматографією на SiO_2 , використовуючи як елюент градієнт від 100%-ного CH_2Cl_2 до 5%-ного MeOH у CH_2Cl_2 , з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку (511мг).

$t_{\text{пл}}$ 140-143°C.

Приклад 4

[1-(4-ціано-1-фенетилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-фенетилпіперидин одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з 1-фенілетил-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-1-фенетилпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою PXBP, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС:m/z 496=M+1.

Приклад 5

[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-бензилпіперидин одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з 1-бензил-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-1-бензилпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою PXBP, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС:m/z 482=M+1.

Приклад 6

[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-пропілпіперидин одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з 1-пропіл-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-1-пропілпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою PXBP, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС:m/z 434=M+1.

Приклад 7

Бензиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно}піперидин-1-карбонової кислоти

(а) У 5-молярному розчині аміаку в метанолі (8,6мл, 43ммоль) готували розчин ціаніду натрію (1052мг, 21,5ммоль), хлориду амонію (1265мг, 23,65ммоль) і бензил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (5,0г, 21,5ммоль). Цей розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год, після чого давали охолонути до кімнатної температури. Потім цей розчин фільтрували і промивали метанолом (100мл) і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержане масло розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі (МТБЕ, 250мл) і знову фільтрували. Фільтрувальний осад промивали МТБЕ (100мл) і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи бензиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді прозорого масла (3,5г), що використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і бензилового ефіру 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою PXBP, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС:m/z 526=M+1.

Приклад 8

[1-(4-ціанотетрагідротіопіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-амінотетрагідротіопіран-4-карбонітрил одержували аналогічно до прикладу 7, стадія а, виходячи з

тетрагідротіопіран-4-ону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціанотетрагідротіопірану аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 409=M+1.

Приклад 9

[1-(4-ціано-1-піримідин-2-ілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-піримідин-2-ілпіперидин одержували аналогічно до прикладу 7, стадія а, виходячи з 1-(піримідин-2-іл)-4-піперидону, за винятком того, що замість 5-молярного розчину аміаку в метанолі використовували 2-молярний розчин аміаку в метанолі.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-1-піримідин-2-ілпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 469=M+1.

Приклад 10

[1-(4-ціано-2,6-дифенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-2,6-дифенілпіперидин одержували аналогічно до прикладу 9, стадія а, виходячи з 2,6-дифеніл-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-2,6-дифенілпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елюювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 544=M+1.

Приклад 11

[1-(4-ціано-2,6-дифенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) Метилловий ефір 2-аміно-4,4-диметилпентанової кислоти

2-аміно-4,4-диметилпентанову кислоту (1,00г, 6,84ммоль) суспендували в 50мл метанолу і охолоджували на льодяній бані. Потім по краплях додавали тіонілхлорид (1,82г, 15,0ммоль), при цьому вся кислота переходила в розчин. Після цього реакційну суміш видаляли з льодяної бані і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3,5год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі й одержану тверду речовину (1,10г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 159,9=M+1.

(б) Метилловий ефір 4,4-диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентанової кислоти

Метилловий ефір 2-аміно-4,4-диметилпентанової кислоти (5,35г, 27,4ммоль) розчиняли в 100мл дихлорметану. Потім додавали основу Хюніга (7,07г, 54,7ммоль) і 4-морфолінкарбонілхлорид (4,08г, 27,4ммоль) і реакційну суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16год. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі і розчиняли в 150мл EtOAc. Утворений білий осад відфільтровували і промивали EtOAc. EtOAc-розчини об'єднували і промивали тричі 1н. HCl (водн.) порціями по 50мл, тричі насиченим NaHCO₃ (водн.) порціями по 50мл і однократно розсолем порцією 50мл. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, декантували і концентрували з одержанням білої твердої речовини (6,33г).

МС: m/z 273=M+1.

(в) N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину

Метилловий ефір 4,4-диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентанової кислоти (6,33г, 23,2ммоль) розчиняли в 100мл ТГФ і 50мл метанолу. Цей розчин охолоджували на льодяній бані і додавали моногідрат гідроксиду літію (5,80г, 116ммоль) у вигляді суспензії в 50мл води. Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі протягом 1год. Після цього до реакційної суміші додавали додаткову порцію води (25мл) і суміш двічі екстрагували діетиловим ефіром порціями по 75мл. Органічний шар відкидали. Водний шар підкисляли до pH 2 за допомогою 20%-ний HCl (водн.) і продукт тричі екстрагували EtOAc порціями по 75мл. EtOAc-шар промивали 50мл розсолу, після чого сушили над Na₂SO₄, декантували і концентрували у вакуумі з одержанням білої твердої речовини (5,85г).

МС: m/z 259=M+1.

(г) [1-(4-ціано-2,6-дифенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцин (214мг, 0,83ммоль) розчиняли в 25мл дихлорметану. Потім до цього розчину додавали ЕДК (175мг, 0,91ммоль), ГОБТ (123мг, 0,91ммоль), 4-аміно-4-ціано-2,6-дифенілпіперидин (приклад 10) (278мг, 0,91ммоль) і N-метилморфолін (420мг, 4,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі й одержаний залишок розчиняли в 150мл EtOAc. EtOAc-шар промивали двічі насиченим NaHCO₃ порціями по 50мл і однократно розсолем порцією 50мл, після чого сушили над Na₂SO₄, декантували і концентрували з одержанням масла. Цей продукт перекристалізовували з EtOAc/гексанів з одержанням білої твердої речовини (42мг).

МС: m/z 518=M+1.

Приклад 12

[1-(1-ацетил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-ацетилпіперидин одержували аналогічно до прикладу 9, стадія а, виходячи з 1-ацетил-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціано-1-ацетилпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану

сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 433=M+1.

Приклад 13

[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціанотетрагідропіран одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з тетрагідропіран-4-ону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціанотетрагідропірану аналогічно до прикладу 2, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 367=M+1.

Приклад 14

[1-(4-ціанотетрагідротіопіран-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціанотетрагідротіопірану (приклад 8) аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 383=M+1.

Приклад 15

[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціано-1-бензилпіперидину (приклад 5, стадія а) аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 456=M+1.

Приклад 16

[1-(1-ізопропіл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-ізопропілпіперидин одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з 1-ізопропіл-4-піперидону.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціано-1-ізопропілпіперидину аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 456=M+1.

Приклад 17

[1-(1-фенетил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціано-1-фенетилпіперидину (приклад 4) аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 470=M+1.

Приклад 18

[1-(1-н-пропіл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і 4-аміно-4-ціано-1-н-пропілпіперидину (приклад 6) аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 408=M+1.

Приклад 19

Бензиловий ефір 4-ціано-4-{3,3-диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентаноїламіно}піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) і бензилового ефіру 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти (приклад 7, стадія а) аналогічно до прикладу 1, стадія г, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 30%-ного ацетонітрилу у воді до 100%-ного ацетонітрилу.

МС: m/z 500=M+1.

Приклад 20

[1-(1-ацетил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 1-ацетил-4-амінопіперидин-4-карбонітрил

1-ацетил-4-амінопіперидин-4-карбонітрил одержували з N-ацетил-4-піперидону аналогічно до прикладу 9, стадія а.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 1-ацетил-4-амінопіперидин-4-карбонітрилу і N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) аналогічно до прикладу 11, стадія г, і очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою (43мг).

МС: m/z 408=M+1.

Приклад 21

[1-(1-бензоіл-4-ціанопіпери дин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти
(а) 4-аміно-1-бензоїлпіперидин-4-карбонітрил одержували з N-бензоїл-4-піперидону аналогічно до прикладу 9, стадія а.

МС: m/z 168 = M + 1.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 4-аміно-1-бензоїлпіперидин-4-карбонітрилу і N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) аналогічно до прикладу 11, стадія г, і очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою (66мг).

МС: m/z 470 = M + 1.

Приклад 22

Етиловий ефір 4-ціано-4-{4,4-диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентаноїламіно}піперидин-1-карбонової кислоти

(а) Етиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, з етилового ефіру 4-оксипіперидин-1-карбонової кислоти.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з етилового ефіру 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти і N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцину (приклад 11, стадія в) аналогічно до прикладу 11, стадія г, і очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою (67мг).

МС: m/z 438 = M + 1.

Приклад 23

{1-[4-ціано-1-(2-диметиламіноацетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з N,N-диметиламіногліцину і гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти, використовуючи метод сполучення, описаний у прикладі 1, стадія г. Продукт очищали препаративною РХВР із оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білуватої твердої речовини.

МС: m/z 477 = M + 1.

Приклад 24

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

(а) [1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід трет-бутоксикарбонової кислоти одержували з N-Вос-L-циклогексилаланіну і 4-аміно-4-ціанотетрагідропірану аналогічно до прикладу 2, стадія б. Одержаний продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) Гідрохлорид [1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амін

[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід трет-бутоксикарбонової кислоти (1000мг, 2,62ммоль) розчиняли в 15мл 4-молярного розчину HCl у діоксані. Цей розчин перемішували при навколишній температурі протягом 1год. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й одержану пасту розтирали з 25мл діетилового ефіру з одержанням дрібнозернистої білої твердої речовини, яку збирали фільтрацією і сушили у вакуумі. Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(в) 4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

4-ацетамідобензойну кислоту (353мг, 1,98ммоль), ЕДК (378мг, 1,98ммоль) і ГОБТ (268мг, 1,98ммоль) об'єднували в 15мл ДМФ і перемішували протягом 20хв. Потім додавали твердий гідрохлорид [1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміну (625мг, 1,98ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16год. Леткі компоненти видаляли за допомогою помпи й одержаний залишок розтирали при інтенсивному перемішуванні з 250мл насиченого водного бікарбонату натрію. Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і промивали 250мл води. Потім цю тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (250мг).

МС: m/z 441 = M + 1.

За описаними вище методами можна синтезувати також наступні сполуки:

4-хлор-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-метоксибензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]ізонікотинамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-3-феноксibenзамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід фуран-2-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід тіофен-2-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти,

M-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(2-тіофен-2-ілацетиламіно)пропіонамід. Приклад 25

[1-(4-ціано-1-метилпіпери дин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) [1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід трет-бутоксикарбонової кислоти

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід трет-бутоксикарбонової кислоти одержували з N-Вос-L-неопентилгліцину і 4-аміно-4-ціано-1-метилпіперидину аналогічно до прикладу 2, стадія б. Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) Дигідрохлорид [1-(4-ціано-1-метилпіпери дин-4-іл карбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміну

Дигідрохлорид [1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміну одержували аналогічно до прикладу 24, стадія б.

Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(в) [1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Дигідрохлорид [1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміну (350мг, 1,03ммоль) перемішували в 10мл ДМФ, додаючи до цієї суміші 1мл N-метилморфоліну, а потім 4-морфолінкарбонілхлорид (180мг, 1,20ммоль) у вигляді розчину в 5мл ДМФ. Реакційну суміш перемішували протягом 16год, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок повторно розчиняли в 150мл EtOAc і послідовно промивали 50мл насиченого водного бікарбонату і 50мл розсолу. Органічний шар

сушили над сульфатом натрію, декантували і концентрували. Продукт очищали експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент від 100%-ного метиленхлориду до 12%-ного метанолу в метиленхлориді, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді густого масла (85мг).

МС: m/z 380 = $M+1$.

За описаними вище методами можна синтезувати також наступні сполуки:

4-хлор-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-4-метоксибензамід,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]ізонікотинамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід піразин-2-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід фуран-2-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід тіофен-2-карбонової кислоти,

(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(2-тіофен-2-ілацетиламіно)пентанової кислоти,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-3-феноксibenзамід,

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід 5-хлортіофен-2-карбонової кислоти.

Приклад 26

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 454 = $M+1$.

Приклад 27

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 428 = $M+1$.

Приклад 28

трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти

(а) трет-Бутиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти одержували аналогічно до прикладу 3, стадія а. Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти одержували аналогічно до прикладу 3, стадія б.

МС: m/z 391, M-трет-бутоксикарбоніл.

Приклад 29

Гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно}піперидин-1-карбонової кислоти (1000мг, 2,03ммоль) розчиняли в 20мл 4-молярного розчину HCl у діоксані і перемішували протягом 1год, після чого леткі компоненти видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розтирали з 100мл діетилового ефіру й одержану тверду речовину збирали фільтрацією в інертній атмосфері (ця тверда речовина є винятково гігроскопічною), двічі промивали діетиловим ефіром порціями по 50мл і сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку (802мг).

МС: m/z 392, M-35.

Приклад 30

(1-[4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 4-аміно-4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин

4-аміно-4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а. Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) {1-[4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти

{1-[4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти одержували аналогічно до прикладу 1, стадія г.

МС: m/z 434 = $M+1$.

Приклад 31

(1-[3-ціано-1-бензилпіролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 3-аміно-3-ціано-1-бензилпіролідін

3-аміно-3-ціано-1-бензилпіролідін одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, за винятком того, що до реакційної суміші не додавали карбонат натрію. Цей продукт тричі екстрагували із сирової реакційної суміші EtOAc порціями по 100мл і використовували на наступній стадії без очищення.

(б) {1-[3-ціано-1-бензилпіролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, розділені діастереомери

Діастереомерний {1-[3-ціано-1-бензилпіролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти одержували аналогічно до прикладу 1, стадія г. Для розділення двох діастереомерів очищення проводили препаративною РХВР із оберненою фазою (C₁₈, колонка розміром 250x21,2мм із Hypersil HyPURITY™, 5мкм).

МС: m/z 468 = $M+1$.

Приклад 32

[1-(4-ціано-2,6-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) цис-2,6-диметил-4-піперидон

Суміш диметилацетондикарбоксилату (10г, 57,4ммоль) і ацетальдегіду (4,4г, 100ммоль), температуру якої підтримували на рівні -25°C, барботували аміаком до повного насичення розчину (через екзотермічне розчинення NH₃ необхідно обережне барботування). Одержаний розчин витримували при 0°C протягом 20год, при цьому в розчині утворювався білий осад. Потім до цього розчину додавали 25мл 3н. соляної кислоти і розчин нагрівали в паровій бані. При цьому почалося інтенсивне виділення діоксиду вуглецю, однак і через 24год усе ще спостерігалось дуже повільне його виділення. Розчин упарювали практично до суха. До жовтувато-коричневого важкого осаду додавали 25мл води і розчин знову упарювали. До залишку додавали розчин 10г карбонату натрію в 45мл води і 20мл хлороформу. Шари струшували і розділяли. Водний шар шестикратно екстрагували метиленхлоридом порціями по 20мл. Органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням цільового сирого продукту, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) 4-аміно-4-ціано-2,6-диметилпіперидин

До суміші хлориду амонію (0,58г, 9,98ммоль), ціаніду натрію (0,50г, 11,0ммоль) і гідроксиду амонію (2мл) додавали розчин цис-2,6-диметилпіперидону (1,27г, 9,98ммоль) у 5мл метанолу. Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год. Потім реакційну суміш упарювали досуха і залишок розчиняли в 50мл EtOAc і тричі промивали насиченим бікарбонатом натрію порціями по 50мл. Органічний шар упарювали досуха й очищали експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш метиленхлориду і метанолу в співвідношенні 90:9, з одержанням цільового продукту.

(в) [1-(4-ціано-2,6-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували стандартним методом аналогічно до прикладу 1, стадія г.

МС: m/z 420=M+1.

Приклад 33

[1-(4-ціано-1,3-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) Гідрохлорид 1,3-диметил-4-піперидону

До розчину метиламіну (100мл 2,0-молярного розчину в метанолі) протягом 1год при 0°C додавали розчин метилметакрилату (30,2г, 300ммоль) у 20мл метанолу. Одержаний розчин залишали стояти на три дні, після чого леткі компоненти видаляли на роторному випарнику, а залишок переганяли у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді прозорого масла, $t_{\text{кип}}$ 48-49°C при 8,5мм. Це масло розчиняли в 100мл метанолу, додавали метилакрилат (14,8г, 200ммоль) і реакційну суміш залишали стояти на 3 дні. Леткі компоненти при цьому видаляли.

30мл ксилолу одержували над натрієм (2,42г) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, а потім охолоджували до 60°C. До цієї суміші додавали діефір і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником до повного зникнення натрієвих частинок. Одержану темно-червону рідину охолоджували і зливали в 150мл суміші води з льодом. Фази розділяли і ксилол екстрагували 50мл концентрованою соляною кислотою і потім після промивання 50мл ізопропілового ефіру водний шар охолоджували, підлюговували карбонатом калію і восьмиразово екстрагували етиловим ефіром порціями по 75мл. Об'єднані ефірні екстракти сушили над карбонатом калію й обробляли надлишком сухого ефірного хлористого водню, після чого одержану сіль фільтрували і сушили.

Цю сіль розчиняли в 60мл 6н. соляної кислоти і протягом трьох годин нагрівали на водяній бані, при цьому до кінця цього процесу спочатку інтенсивне виділення діоксиду вуглецю практично повністю припинялося. Одержаний розчин упарювали досуха і сушили у вакуумі з одержанням гідрохлориду 1,3-диметил-4-піперидону (5г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) 4-аміно-4-ціано-1,3-диметилпіперидин

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до описаного в попередньому прикладі методу одержання 4-аміно-4-ціано-2,6-диметилпіперидину. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(в) [1-(4-ціано-1,3-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 1, стадія г.

МС: m/z 420=M+1.

Приклад 34

Етиловий ефір 4-ціано-4-(3-циклогексил-2-[(4-ацетиламіно)феніл-1-карбоніл]аміно)пропіонамінопіперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 512=M+1.

Приклад 35

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціано-1-бензилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 530=M+1.

Приклад 36

4-ацетиламіно-N-[1-[4-ціано-1-(1-метилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 482=M+1.

Приклад 37

(1-[3-ціано-1-бензилпіперидин-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил)амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку, розділену на два діастереомери, одержували аналогічно до прикладу 31. МС: m/z 482=M+1.

Приклад 38

Бензиловий ефір 4-ціано-4-(3-циклогексил-2-[(4-ацетиламіно)феніл-1-карбоніл]аміно)пропіонамінопіперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 574=M+1.

Приклад 39

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 397=M+1.

Приклад 40

4-ацетиламіно-N-(1-[4-ціано-1-(2-фенілетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

МС: m/z 544=M+1.

Приклад 41

4-(ацетиламінометил)-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

(а) 4-(ацетиламінометил)бензойна кислота

Метил-4-(ацетиламінометил)бензоат одержували з оцтової кислоти і метил-4-(амінометил)бензоату аналогічно до прикладу 1, стадія г. Сирий N-ациловий ефір омиляли аналогічно до прикладу 1, стадія в. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) 4-(ацетиламінометил)-N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24, стадія в.

МС: m/z 468=M+1.

Приклад 42

[1-(3-ціано-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 3-аміно-3-ціано-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан

Амінонітрил одержували з тропінону аналогічно до прикладу 1, стадія а.

(б) [1-(3-ціано-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 1, стадія г.

МС: m/z 432=M+1.

Приклад 43

n-Толуолсульфонат [1-(1-карбамімідоїл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти

(а) n-Толуолсульфонат 1-карбамімідоїл-1,2,3-бензтриазолу

Суміш бензтриазолу (11,9г, 100ммолів), ціанаміду (4,2г, 100ммолів) і гідрату n-толуолсульфонової кислоти (19,2г, 100ммолів) у діоксані кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24год. Потім реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, після чого розбавляли простим ефіром, інтенсивно перемішували і фільтрували. Фільтрувальний осад промивали простим ефіром і перекристалізовували з етанолу з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

(б) n-Толуолсульфонат [1-(1-карбамімідоїл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти

Гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти (0,2г, 0,47ммоль) розчиняли в 3мл ДМФ, після чого додавали 2 еквіваленти основи Хюніга, а потім n-толуолсульфонат 1-карбамімідоїл-1,2,3-бензтриазолу (0,16г, 0,47ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24год, після чого розчинник видаляли у вакуумі. Одержану пастоподібну речовину очищали репаративною РХВР з одержанням вказаного в заголовку сполуки.

МС: m/z 434, M+1-n-толуолсульфонат.

Приклад 44

4-ацетиламіно-N-[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]бензамід

4-аміно-4-ціанотетрагідропіран одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з тетрагідропіран-4-ону.

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-аміно-4-ціанотетрагідропірану, L-неопентилгліцину і 4-ацетиламінобензойної кислоти аналогічно до прикладу 24.

Приклад 45

[1-(4-ціано-1-метансульфонілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували обробкою гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти метансульфонілхлоридом і третинним аміном, таким як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 46

[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід 4-ацетиламінопіперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 24.

Приклад 47

(1-[1-(2-хлорбензил)-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 31.

Приклад 48

[1-(1-бензилкарбамоїл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і бензилізоціанату в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 49

[1-(1-фенілкарбамоїл-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової

кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і фенілізоціанату в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 50

(1-[4-ціано-1-(морфолін-4-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і 4-морфолінкарбонілхлориду в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 51

(1-(4-ціано-1-[(піридин-3-ілметил)карбамоїл]піперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і 3-піридилметилізоціанату в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 52

(1-[4-ціано-1-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і 4-метилпіперазинкарбонілхлориду в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 53

4-(4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно}піперидин-1-іл)масляна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і 4-броммасляної кислоти в присутності утрудненого третинного аміну, такого як основа Хюніга, у розчиннику, такому як метиленхлорид.

Приклад 54

[1-(4-ціано-1-циклопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку можна одержати з гідрохлориду [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти і 1-етокси-і-триметилсилілоксициклопропану з використанням відновника, такого як ціанборогідрид натрію, у системі розчинників, таких як оцтова кислота в метанолі.

Приклад 55

{1-[4-ціано-1-(2-диметиламіноетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 33.

Приклад 56

[1-(4-ціано-1-фенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 58.

Приклад 57

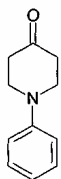
{1-[4-ціано-1-(1,1-диметилетил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку можна одержати аналогічно до прикладу 59.

Приклад 58

[1-(4-ціано-1-фенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(a) N-феніл-4-піперидон

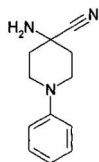


1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан (2,0г, 14,0ммоль, 1,0екв.), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0,31г, 0,34ммоль, 0,024екв.), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (0,64г, 1,0ммоль, 0,073екв.), $\text{NaO}-t\text{-prer-Bu}$ (3,9г, 41ммоль, 3,0екв.) і бромбензол (2,6г, 17,7ммоль, 1,3екв.) об'єднували в атмосфері Ar у 50мл сухого толуолу. Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері Ar протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджували і зливали в 250мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Продукт тричі екстрагували CH_2Cl_2 порціями по 100мл. Органічні екстракти об'єднували і концентрували.

Продукт очищали експрес-хроматографією на SiO_2 , використовуючи від 50%-них гексанів у CH_2Cl_2 до чистого CH_2Cl_2 , з одержанням N-фенілкеталю (2,9г). Очищений кеталь розчиняли в суміші 50мл 1,4-діоксану, 50мл води і 20мл концентрованої HCl . Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3год, після закінчення яких мас-спектрометричний аналіз показав повне зникнення вихідного кеталю. Охолоджену суміш обережно зливали в 600мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт тричі екстрагували EtOAc порціями по 200мл. Об'єднані органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням червоного масла (2,3г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

MS:m/z 176=M+1.

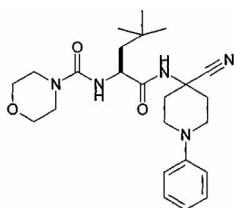
(б) 4-аміно-4-ціано-1-фенілпіперидин



N-феніл-4-піперидон (2,3г, 13ммолів, 1,0екв.) розчиняли в 26мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH і NaCN (0,76г, 15ммолів, 1,2екв.) і додавали NH_4Cl (0,80г, 15ммолів, 1,2екв.) і потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого додатково додавали 26мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH і кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Потім реакційну суміш охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали експрес-хроматографією на SiO_2 , використовуючи як елюент від 100%-ного CH_2Cl_2 до 2%-ного MeOH у CH_2Cl_2 , з одержанням чистого продукту (1,92г) у вигляді густого жовтого масла, яке тверднуло при стоянні.

МС: m/z 202= $M+1$.

(в) [1-(4-ціано-1-фенілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцин (0,2г, 0,97ммоль, 1,0екв.) і ЕДК (0,19г, 0,97ммоль, 1,0екв.) об'єднували в 10мл CH_2Cl_2 і перемішували протягом 15хв при кімнатній температурі. Потім додавали розчин 4-аміно-4-ціано-1-фенілпіперидину (0,20г, 0,97ммоль, 1,0екв.) у 5мл CH_2Cl_2 і N-метилморфолін (0,31г, 3,1ммоль, 4,0екв.), після чого перемішування продовжували протягом 16год. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розтирали з 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію при інтенсивному перемішуванні протягом 2год. Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і перекристалізовували з CH_3CN і води (2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (165мг, 39%).

МС: m/z 443= $M+1$.

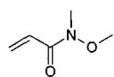
За описаними вище методами можна синтезувати також наступні сполуки:

{1-[4-ціано-1-(2-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(2-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(2-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(2-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-метоксифеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(2-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-метилфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(2-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(3-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,
{1-[4-ціано-1-(4-фенілфеніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід	морфолін-4-карбонової кислоти,

кислоти.

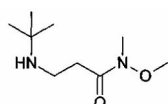
Приклад 59

[1-(1-трет-бутил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти (а) N-метокси-N-[-метилакриламід



Акролілхлорид (20г, 221ммоль, 1,0екв.) розчиняли в 500мл CH_2Cl_2 і охолоджували до 0°C . Потім однією порцією додавали твердий гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (21,5г, 221ммоль, 1,0екв.). Після цього протягом 2год по краплях додавали Et_3N з одержанням густої жовтої суміші. Реакційну суміш перемішували ще протягом години, даючи їй нагрітися при цьому до кімнатної температури. Після цього суміш зливали влі води. Шари розділяли й органічний шар промивали однократно 500мл води й однократно 500мл розсолу і потім сушили над Na_2SO_4 . Потім розчин декантували і концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді жовтого масла (23г, 90%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

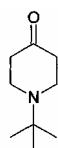
(б) 3-(трет-бутиламіно)-N-метокси-N-метилпропанамід



N-метокси-N-метилакриламід (5г, 43,4ммоль, 1,0екв.) розчиняли в трет-бутиламіні (3,36г, 46ммоль, 1,0екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48год. Надлишок первинного аміну видаляли у вакуумі і сирий продукт очищали експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100%-ного CH_2Cl_2 до 2%-ного MeOH у CH_2Cl_2 , з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтого масла (5,7г, 70%).

МС: m/z 189= $M+1$.

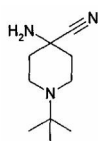
(в) 1-трет-бутил-4-піперидон



3-(трет-бутиламіно)-N-метокси-N-метилпропанамід (5г, 26,6ммоль, 1,0екв.) розчиняли в сухому ТГФ (50мл) в атмосфері Ar . Потім розчин охолоджували до -78°C і протягом 20хв по краплях додавали 1-молярний розчин вінілмагнійброміду (66,5мл, 66,5ммоль, 2,5екв.). Після цього реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв і при 0°C протягом 30хв, а потім реакційний розчин в атмосфері Ar переносили за допомогою двокінцевої канюлі в охолоджуваний льодом насичений розчин бікарбонату натрію. Суміш перемішували протягом 10хв і сирий продукт двічі екстрагували EtOAc порціями по 150мл. Органічні екстракти об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням червоного масла. Очищення проводили експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100%-ного CH_2Cl_2 і Потім 4%-, 8%-і 16%-ний MeOH у CH_2Cl_2 . Продукт виділяли у вигляді жовтого гарячого масла (1,3г, 32%).

МС: m/z 156= $M+1$.

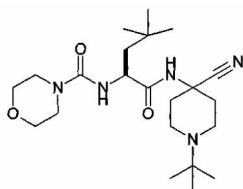
(г) 4-аміно-1-трет-бутил-4-ціанопіперидин



1-трет-бутил-4-піперидон (1,3г, 8,4ммоль, 1,0екв.), NaCN (0,61г, 12,6ммоль, 1,5екв.) і NH_4Cl (0,67г, 12,6ммоль, 1,5екв.) об'єднували в 34мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого додавали додатково 34мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH з наступним кип'ятінням зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Потім суміш охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок розтирали з CH_2Cl_2 і знову фільтрували. Розчин концентрували з одержанням густого червоного масла, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 182= $M+1$.

(д) [1-(1-трет-бутил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



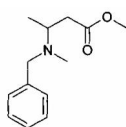
N-(4-морфолінкарбоніл)-L-неопентилгліцин (0,070г, 0,27ммоль, 1,0екв.) і ЕДК (0,057г, 0,30ммоль, 1,1екв.) об'єднували в 10мл ДМФ і перемішували протягом 15хв при кімнатній температурі. Потім додавали розчин 4-аміно-1-трет-бутил-4-ціанопіперидину (0,054г, 0,30ммоль, 1,1екв.) у 5мл ДМФ і N-метилморфолін (0,11м, 1,1ммоль, 4,0екв.) і перемішування продовжували протягом 16год. Після цього реакційну суміш розбавляли 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт тричі екстрагували EtOAc порціями по 50мл. Органічні екстракти об'єднували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали напівпрепаративною РХВР із оберненою фазою, використовуючи градієнтне елюювання зі зміною протягом 25хв концентрації CH_3CN від 20%-ної до 60%-ної у воді, з одержанням після концентрування вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (25мг, 22%).

МС: m/z 422= $M+1$.

Приклад 60

[1-(4-ціано-1,2-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

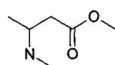
(а) 3-(бензилметиламіно)масляної кислоти метиловий ефір.



Бензилметиламін (20г, 165ммоль, 1,0екв.) додавали в чистому вигляді до метилкротонату (19,8г, 198ммоль, 1,2екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 72год. Надлишок кротонового ефіру видаляли у вакуумі з одержанням цільового продукту (40,3г, ~100%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 222= $M+1$.

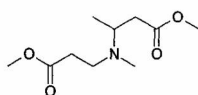
(б) Метиловий ефір 3-метиламіномасляної кислоти



Метиловий ефір 3-(бензилметиламіно)масляної кислоти (15г, 67,8ммоль, 1,0екв.) поміщали в гідрогенізатор Парра і розчиняли в 50мл MeOH. Потім додавали 20%-ний гідроксид паладію на вугіллі (0,5г, 0,94ммоль, 0,014екв.) і суміш струшували при тиску H_2 50фунтів/кв.дюйм протягом 16год. Закінчення поглинання H_2 вказувало на завершення реакції. Гідрогенізатор відкривали і додавали 10г діатомової землі в 100мл MeOH. Потім суміш фільтрували через подушку з діатомової землі, яку потім двічі промивали MeOH порціями по 100мл. Фільтрати об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді масла, яке виявляло слабку тенденцію до випаровування (7,6г, 85%). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 132= $M+1$.

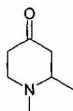
(в) Метиловий ефір 3-[(2-метоксикарбонілетил)метиламіно]масляної кислоти



До метилакрилату (7,5г, 87ммоль, 1,5екв.) додавали чистий метиловий ефір 3-метиламіномасляної кислоти (7,6г, 58ммоль, 1,0екв.). Одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16год. Потім реакційну суміш охолоджували, розбавляли гексанами (200мл) і нерозчинений полімер відділяли. Гексановий розчин декантували і полімер двічі промивали гексанами порціями по 100мл при інтенсивному перемішуванні. Потім об'єднані гексанові розчини концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали експрес-хроматографією на SiO_2 , використовуючи як елюент чистий CH_2Cl_2 . Таким шляхом виділяли чистий продукт у вигляді прозорого безбарвного масла (7,3г, 58%).

МС: m/z 218= $M+1$.

(г) 1,2-диметил-4-піперидон

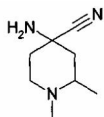


У колбу в атмосфері Ar поміщали 1-молярний розчин TiCl_4 у CH_2Cl_2 (23мл, 23ммоль, 1,0екв.) і охолоджували до -15°C за допомогою бані з MeOH/суміш льоду з водою. Після цього протягом 25хв по

краплях додавали метиловий ефір 3-[(2-метоксикарбонілетил)метиламіно]масляної кислоти (5г, 23ммоль, 1,0екв.) у вигляді розчину в 75мл сухого CH_2Cl_2 , що супроводжувалося одержанням темно-червоної суміші, яка важко піддається перемішуванню робочим органом магнітної мішалки. Перемішування продовжували ще протягом 1год, після чого протягом 30хв по краплях додавали Et_3N (5,1г, 50,6ммоль, 2,2екв.) і потім реакційну суміш перемішували ще протягом 1,5год при -15°C . Потім реакційну суміш зливали в 150мл розсолу і додавали 150мл CH_2Cl_2 . Після ретельного перемішування рН рідини доводили до 8-9 за допомогою Et_3N . Суміш фільтрували і гелеподібну тверду речовину тричі промивали CH_2Cl_2 порціями по 100мл. Шари фільтрату відділяли і водний шар тричі промивали CH_2Cl_2 порціями по 50мл. Після цього всі органічні шари об'єднували і концентрували з одержанням густого червоного масла. Цей залишок розчиняли в 150мл концентрованої HCl і одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год. Потім охолоджений реакційний розчин упарювали досуха і залишок розчиняли в 200мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Одержаний кетон двічі екстрагували EtOAc порціями по 100мл. Органічні шари об'єднували і сушили над Na_2SO_4 . Продукт очищали експрес-хроматографією на SiO_2 , використовуючи як елюент від чистого CH_2Cl_2 до 4%-ного MeOH у CH_2Cl_2 . Таким шляхом виділяли продукт у вигляді жовтого гарячого масла (1,23г, 42%).

МС: m/z 128= $M+1$.

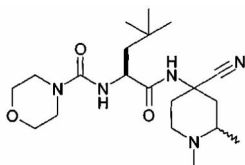
(д) 4-аміно-4-ціано-1,2-диметилпіперидин



1,2-диметил-4-піперидон (1,23г, 9,67ммоль, 1,0екв.) розчиняли в 39мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH (8екв. NH_3). До цього розчину додавали NaCN (0,52г, 10,6ммоль, 1,1екв.) і NH_4Cl (0,57г, 10,6ммоль, 1,1екв.). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого додатково додавали 39мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH і потім кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Потім реакційну суміш охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували і розчиняли в 100мл CH_2Cl_2 , що супроводжувалося утворенням додаткової кількості сольового осаду, який видаляли повторною фільтрацією. Потім фільтрат концентрували з одержанням густого жовтого гарячого масла (1,32г, 89%). $^1\text{H-NMR}$ -аналіз показав наявність суміші діастереомерів у співвідношенні 3:1 невідомої конфігурації. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 154= $M+1$.

(е) [1-(4-ціано-1,2-диметилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



N -(4-морфолінкарбоніл)- L -неопентилгліцин (0,20г, 0,77ммоль, 1,0екв.) і ЕДК (0,15г, 0,77ммоль, 1,0екв.) об'єднували в 10мл ДМФ і перемішували протягом 15хв при кімнатній температурі. Потім додавали розчин 4-аміно-4-ціано-1,2-диметилпіперидину (0,11г, 0,74ммоль, 0,95екв.) у 5мл ДМФ і N -метилморфолін (0,31г, 3,1ммоль, 4,0екв.) і перемішування продовжували протягом 16год. Після цього реакційну суміш розбавляли 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт тричі екстрагували EtOAc порціями по 50мл. Органічні шари об'єднували і концентрували. Сирий продукт очищали напівпрепаративною PXBP із оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання із зміною протягом 16хв концентрації CH_3CN з 20%-ної до 60%-ної у воді, з одержанням двох піків (діастереомерів), які елювалися через 13,1 і 14,0хв (49мг і 20мг відповідно).

МС: m/z 394= $M+1$ для кожного піка.

За описаною вище методикою можна синтезувати також наступні сполуки:

[1-(4-ціано-2-метил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-2-етил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1,2-дипропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(2-бутил-4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(2-бензил-4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

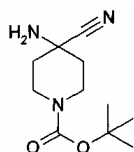
[1-(4-ціано-2-циклогексил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-2-циклогексилметил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-2-метил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

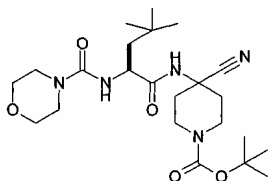
[1-(4-ціано-2-етил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,

[1-(4-ціано-1,2-дипропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(2-бутил-4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(2-бензил-4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-2-циклогексил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-2-циклогексилметил-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти.
 Приклад 61
 [1-(4-ціано-1-циклогексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти
 (а) трет-Бутиловий ефір 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти



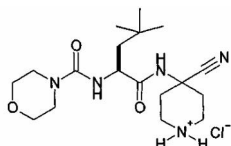
трет-Бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (10г, 50ммолів, 1,0екв.) розчиняли в 100мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH . Потім додавали NaCN (2,7г, 55ммолів, 1,1екв.) і NH_4Cl (3г, 55ммолів, 1,1екв.) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого додатково додавали 100мл 2-молярного розчину NH_3 у MeOH і потім кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Після цього реакційну суміш охолоджували і фільтрували. MeOH видаляли у вакуумі, а залишок розтирали з 100мл CH_2Cl_2 і знову фільтрували. Фільтрат концентрували зі зменшенням його об'єму приблизно на 75%, після чого додавали 200мл гексанів з одержанням жовтуватого-коричневого осаду, який збирали фільтрацією з одержанням після сушіння у вакуумі цільового продукту у вигляді твердої речовини кремового кольору (10,1г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3,3-Диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентаноїламіно}піперидин-1-карбонової кислоти



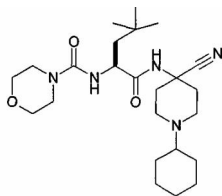
N -(4-морфолінкарбоніл)- β -неопентилгліцин (1,00г, 3,87ммоль, 1,00екв.) і ЕДК (0,739г, 3,87ммоль, 1,00екв.) об'єднували в 20мл CH_2Cl_2 і перемішували протягом 15хв. Потім додавали розчин трет-бутилового ефіру 4-аміно-4-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти (0,872г, 3,87ммоль, 1,00екв.) у 10мл CH_2Cl_2 і N -метилморфолін (1,56г, 15,5ммоль, 4,0екв.) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розбавляли 100мл CH_2Cl_2 і 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар двічі промивали CH_2Cl_2 порціями по 50мл. Органічні екстракти об'єднували і сушили над Na_2SO_4 . Розчин декантували і концентрували з одержанням білої твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняли в 20мл CH_3CN і додавали воду (100мл) для осадження продукту. Пластивчасту білу тверду речовину збирали фільтрацією і сушили у високому вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білого порошку (1,51г).

(в) Гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти



трет-Бутиловий ефір 4-ціано-4-{3,3-диметил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пентаноїламіно}піперидин-1-карбонової кислоти (1,51г, 3,24ммоль, 1,0екв.) розчиняли в 50мл сухого Et_2O в атмосфері Ar . Потім додавали 4-молярний розчин HCl у 1,4-діоксані (16мл, 20екв.) і суміш перемішували протягом 20хв. Практично відразу ж після завершення додавання кислоти випадав осад у вигляді білої твердої речовини. Суміш фільтрували в атмосфері Ar і тверду речовину двічі промивали сухим Et_2O порціями по 25мл. Тверду речовину сушили у високому вакуумі з одержанням порошку світло-білого кольору (1,25г, 96%), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(г) [1-(4-ціано-1-циклогексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



Гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти (0,050г, 0,12ммоль, 1,0екв.), циклогексанон (0,015г, 0,15ммоль, 1,2екв.) і Na(OAc)₃BH (0,046г, 0,22ммоль, 1,75екв.) змішували в 15мл 1%-ного AcOH у ТГФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Потім реакційну суміш розбавляли 25мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт чотири рази екстрагували EtOAc порціями по 25мл. Органічні екстракти об'єднували і концентрували. Сирий продукт очищали напівпрепаративною РХВР із оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання зі зміною протягом 25хв концентрації CH₃CN з 20-ної до 80%-ної у воді, з одержанням чистого цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (0,012г, 21%).

МС:m/z 448=M+1.

За описаною вище методикою синтезували також наступну сполуку:

{1-[4-ціано-1-(тетрагідропіран-4-іл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти:

МС:m/z 450=M+1.

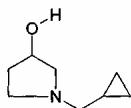
За описаною вище методикою можна також синтезувати наступні сполуки:

[1-(1-бутил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-пентилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-гексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(1-етилпропіл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(2-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(3-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(4-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(2-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(3-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(4-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(циклогексилметил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(циклопропілметил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-3,3-диметилбутил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(1-бутил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-пентилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-гексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(1-етилпропіл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(2-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(3-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(4-метилциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(2-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(3-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(циклопропілметил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(4-фенілциклогексил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти,
 {1-[4-ціано-1-(циклогексилметил)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти.

Приклад 62

[1-(3-ціано-1-циклопропілметилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

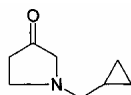
(а) 1-циклопропілметил-3-гідроксипіролідин



3-гідроксипіролідін (5,65г, 65ммолів, 1,0екв.) розчиняли в 100мл 1%-ного AcOH у ТГФ і охолоджували до 0°C. Потім додавали Na(OAc)₃BH (24г, 114ммолів, 1,75екв.) і циклопропілкарбоксальдегід (5,0г, 71ммоль, 1,1екв.) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1год і при кімнатній температурі протягом ночі (16 год). Після цього реакційну суміш розбавляли 200мл 2н. NaOH і продукт тричі екстрагували CH₂Cl₂ порціями по 200мл. Після цього органічні екстракти об'єднували, сушили над Na₂SO₄, декантували і концентрували з одержанням цільового продукту у вигляді рідкоплинного масла (7,26г, 79%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

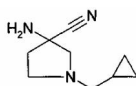
МС: m/z 142=M+1.

(б) 1-циклопропілметилпіролідін-3-он



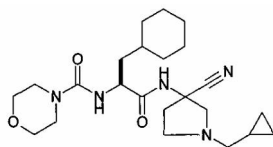
У 200мл сухого CH₂Cl₂ готували розчин оксалілхлориду (13,1г, 103ммоль, 2,0екв.) і потім охолоджували в атмосфері Ar до -78°C. Після цього протягом 30хв по краплях додавали ДМСО (16,1г, 206ммолів, 4,0екв.) у вигляді розчину в 20мл CH₂Cl₂, що супроводжувалося інтенсивним виділенням газу. Після завершення цієї операції додавання суміш перемішували ще протягом 15хв, після чого протягом 30хв по краплях додавали розчин 1-циклопропілметил-3-гідроксипіролідину (7,26г, 52ммоль, 1,0екв.) у 50мл CH₂Cl₂. Після завершення цієї операції додавання реакційну суміш перемішували ще протягом години при -78°C. Потім протягом 10хв додавали Et₃N (31г, 309ммолів, 6,0екв.). Охолоджену баню видаляли і суміш перемішували при нагріванні протягом 1год. Суміш розбавляли 500мл води і 100мл CH₂Cl₂. Після ретельного перемішування шари розділяли й органічний шар промивали 200мл води, сушили над Na₂SO₄, декантували, і концентрували з одержанням жовтого масла (6,1г, 85%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(в) 3-аміно-3-ціано-1-циклопропілпіролідін



1-циклопропілметилпіролідін-3-он (6,1г, 44ммоль, 1,0екв.), NaCN (2,4г, 48ммолів, 1,1екв.) і NH₄Cl (2,6г, 48ммолів, 1,1екв.) змішували в 88мл 2-молярного розчину NH₃ у MeOH і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого додатково додавали 88мл 2-молярного розчину NH₃ у MeOH і кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 2год. Потім реакційну суміш охолоджували, фільтрували, концентрували і розчиняли в 100мл CH₂Cl₂. Суміш повторно фільтрували і концентрували з одержанням червоного масла (5,9г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(г) [1-(3-ціано-1-циклопропілметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланін (1,00г, 3,52ммоль, 1,00екв.) і ЕДК (1,01г, 4,58ммоль, 1,30екв.), а також ГОБТ (0,72г, 4,58ммоль, 1,30екв.) перемішували в 20мл ДМФ протягом 15хв, після чого додавали 3-аміно-3-ціано-1-циклопропілпіролідін (0,86г, 5,28ммоль, 1,5екв.) і N-метилморфолін (1,42г, 14,1ммоль, 4,0екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Після цього реакційний розчин розбавляли 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт двічі екстрагували EtOAc порціями по 100мл. Органічні екстракти об'єднували і концентрували. Сирий продукт очищали напівпрепаративною РХВР із оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання зі зміною протягом 30хв концентрації CH₃CN з 40%-ної до 90%-ної у воді, з одержанням цільового продукту у вигляді двох піків (діастереомерів), які елювалися через 9,5хв і 10,3хв відповідно (128мг і 98мг, загальний вихід очищеного продукту 15%).

МС: m/z 432=M+1 для обох піків.

За описаною вище методикою синтезували також наступні сполуки:

{1-[3-ціано-1-(2-хлорбензил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 502=M+1,

{1-[3-ціано-1-(циклогексилметил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід, морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 474=M+1,

{1-[3-ціано-1-(1-метилетил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 420=M+1,

{1-[3-ціано-1-(3-бензилоксибензил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 574=M+1,

[illegible]

карбонової кислоти, МС: m/z 460= $M+1$,

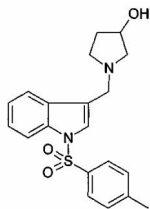
[1-(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 434= $M+1$,

бензиловий ефір [1-(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідін-3-ілкарбамоїл)-3-метилбутил]карбамінової кислоти, МС: m/z 455= $M+1$.

Приклад 63

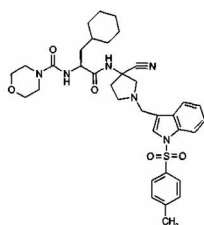
(1-{3-ціано-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил]піролідін-3-ілкарбамоїл}-2-циклогексилетил)амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил]-3-гідроксипіролідін



1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-карбоксальдегід (одержаний за методом, описаним в Chatterjee R.K., Indian J. Chem. Sect. В 1994, 33(1), 32-37) піддавали взаємодії з 3-гідроксипіролідіном аналогічно до того, як це описано для циклопропілкарбоксальдегіду в прикладі 60, стадія а, з одержанням цільового продукту.

(б) (1-{3-ціано-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил]піролідін-3-ілкарбамоїл}-2-циклогексилетил)амід морфолін-4-карбонової кислоти

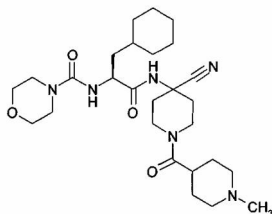


Вказану в заголовку сполуку одержували з одержаного на стадії а продукту і N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну аналогічно до прикладу 60.

МС: m/z 661= $M+1$.

Приклад 64

{1-[4-ціано-1-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти



У 15мл ДМФ готували розчин 1-метилпіперидин-4-ілкарбонової кислоти (0,050г, 0,30ммоль, 1,0екв.) і ЕДК (0,057г, 0,30ммоль, 1,0екв.). Через 15хв додавали гідрохлорид [1-(4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти (0,128г, 0,30ммоль, 1,0екв.), а потім N-метилморфолін (0,12г, 1,2ммоль, 4,0екв.) і перемішували протягом ночі (16год). Потім реакційну суміш розбавляли 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт двічі екстрагували EtOAc порціями по 50мл. Об'єднані органічні екстракти концентрували. Сирий продукт очищали напівпрепаративною РХВР із оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання зі зміною протягом 25хв концентрації CH_3CN з 20%-ної до 80%-ної у воді, з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (39мг).

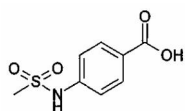
МС: m/z 517= $M+1$.

За описаною вище методикою синтезували також наступну сполуку: {1-[4-ціано-1-(піридин-4-карбоніл)піперидин-4-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 497= $M+1$.

Приклад 65

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-метансульфоніламінобензамід

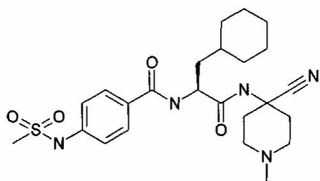
(а) 4-метансульфоніламінобензойна кислота



Етил-4-амінобензоат (5г, 30ммоль, 1,0екв.) змішували в 50мл CH_2Cl_2 з Et_3N (6,1г, 60ммоль, 2,0екв.).

Розчин охолоджували до 0°C і протягом 15хв по краплях додавали метансульфонілхлорид (3,8г, 33ммоль, 1,1екв.) у вигляді розчину в 15мл CH₂Cl₂. Реакційну суміш перемішували протягом 4год, після чого розбавляли 50мл води. Шари розділяли й органічний шар промивали 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію і концентрували. Одержаний ефір розчиняли в 50мл MeOH і обробляли 50мл 5н. NaOH протягом 4год. Потім реакційний розчин екстрагували Et₂O і водний шар підкисляли з одержанням білого осаду, який збирали фільтрацією. Цю тверду речовину сушили і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-метансульфоніламінобензамід



Цю сполуку одержували з одержаного на стадії а продукту аналогічно до прикладу 24 з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МС: m/z 490=M+1.

За описаною вище методикою синтезували також наступні сполуки:

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-4-метансульфоніламінобензамід,

МС: m/z 526=M+1,

N-[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]-4-метансульфоніламінобензамід,

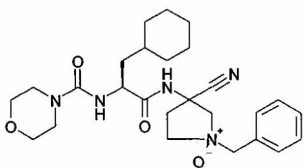
МС: m/z 552=M+1,

N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутил]-4-метансульфоніламінобензамід, МС:

m/z 464=M+1. Приклад 66

[1-(1-бензил-3-ціано-1-оксипіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

(а) [1-(1-бензил-3-ціано-1-оксипіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти



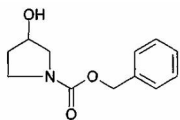
[1-(1-бензил-3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти (0,50г, 1,1ммоль, 1,0екв.) розчиняли в CH₂Cl₂ (25мл) і охолоджували до -78°C в атмосфері Ar. Потім додавали твердий K₂CO₃ (0,22г, 1,7ммоль, 1,5екв.), а потім додавали тверду м-хлорпербензойну кислоту (0,24г, 1,1ммоль, 1,0екв.). Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 2год і потім давали нагрітись до кімнатної температури. Після цього реакційну суміш фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елювання від 10%-до 75%-ного MeOH у EtOAc, з одержанням цільового продукту (0,32г, 62%) у вигляді білої твердої речовини.

МС: m/z 484=M+1.

Приклад 67

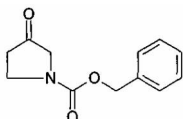
Бензиловий ефір 3-ціано-3-(3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно)піролідін-1-карбонової кислоти

(а) Бензиловий ефір 3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти



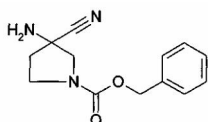
3-гідроксипіролідін (10г, 115ммоль, 1,0екв.) розчиняли в 2н. NaOH (100мл) і суміш охолоджували до 0°C. Потім протягом 45хв по краплях додавали бензилхлорформіат (21г, 126ммоль, 1,1екв.). Після завершення цієї операції додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год, після чого значення рН встановлювали на 7-8 за допомогою концентрованої HCl. Продукт тричі екстрагували CH₂Cl₂ порціями по 100мл. Органічні екстракти об'єднували і сушили над Na₂SO₄, декантували і концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтого масла (24,1г, 95%), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(б) Бензиловий ефір 3-оксипіролідін-1-карбонової кислоти



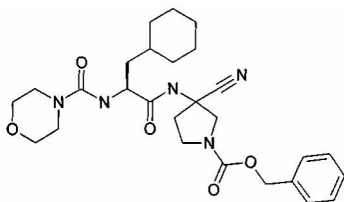
У 250мл сухого CH_2Cl_2 готували розчин оксалілхлориду (12,6г, 99ммолів, 2,0екв.), після чого одержаний розчин охолоджували в атмосфері Ar до -78°C . Потім протягом 15хв по краплях додавали ДМСО (15,5г, 199ммолів, 4,0екв.), що супроводжувалося інтенсивним виділенням газу. Після завершення цієї операції додавання суміш перемішували ще протягом 25хв і потім протягом 10хв по краплях додавали розчин бензилового ефіру 3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (11г, 50ммолів, 1,0екв.) у 20мл CH_2Cl_2 . Після завершення цієї операції додавання реакційну суміш перемішували ще протягом години при -78°C . Після цього протягом 10хв додавали Et_3N (55мл, 398ммолів, 8,0екв.). Охолоджувану баню видаляли і суміш перемішували з нагріванням протягом 2год. Потім суміш розбавляли 500мл води. Після ретельного перемішування шари розділяли і водний шар двічі екстрагували CH_2Cl_2 порціями по 150мл. Об'єднані органічні шари промивали 200мл розчину бікарбонату натрію і 200мл розсолу, сушили над Na_2SO_4 , декантували і концентрували з одержанням жовтого масла. Цей продукт очищали експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи CH_2Cl_2 як елюент, з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвного масла (8,5г).

(в) Бензиловий ефір 3-аміно-3-ціанопіролідін-1-карбонової кислоти



Бензиловий ефір 3-аміно-3-ціанопіролідін-1-карбонової кислоти одержували з кетону, одержаного на стадії б, аналогічно до прикладу 1, стадія а, з одержанням цільового продукту у вигляді суміші амінітрилу, ціангідрину і вихідного кетону в співвідношенні 2:1:1, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(г) Бензиловий ефір 3-ціано-3-(3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піролідін-1-карбонової кислоти



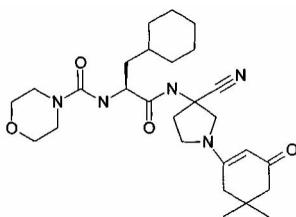
Бензиловий ефір 3-ціано-3-(3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піролідін-1-карбонової кислоти одержували з аміну, одержаного на стадії в, аналогічно до прикладу 1, стадія а, з одержанням після очищення на силікагелі цільового продукту у вигляді білуватої твердої пінистої речовини.

МС: m/z 512= $M+1$.

За описаною вище методикою синтезували також наступну сполуку: 2-пропен-1-іловий ефір 3-ціано-3-(3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піролідін-1-карбонової кислоти, МС: m/z 462= $M+1$.

Приклад 68

(1-[3-ціано-1-(5,5-диметил-3-оксо-циклогекс-1-еніл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил)амід морфолін-4-карбонової кислоти



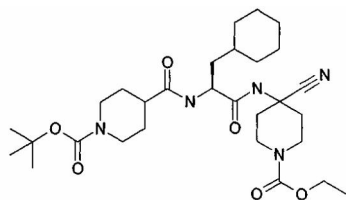
2-пропен-1-іловий ефір 3-ціано-3-(3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піролідін-1-карбонової кислоти (1,35г, 2,93ммоль, 1,00екв.) і димедон (3,30г, 23,5ммоль, 8,03екв.) розчиняли в 35мл CH_2Cl_2 . Потім додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25г, 0,22ммоль, 0,07екв.) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5год. Потім реакційну суміш концентрували, розчиняли в EtOAc (100мл) і екстрагували 1н. HCl (2x50мл). Після концентрування органічної фази й очищення сирової суміші за допомогою PXBP із оберненою фазою одержали цільовий продукт у вигляді двох окремих діастереомерів.

МС: m/z 500= $M+1$.

Приклад 69

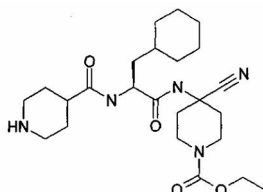
Етиловий ефір 4-ціано-4-(3-циклогексил-2-[(піперидин-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піперидин-1-карбонової кислоти

(а) Етиловий ефір 4-ціано-4-(3-циклогексил-2-[(1-трет-бутоксикарбонілпіперидин-4-карбоніл)аміно]пропіонаміно)піперидин-1-карбонової кислоти



Цей проміжний продукт одержували з 1-трет-бутоксикарбонілпіперидинкарбонової кислоти і гідрохлориду етилового ефіру 4-ціано-4-[[3-циклогексил-2-аміно]пропіоніламіно]піперидинкарбонової кислоти аналогічно до прикладу 24.

(б) Етиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(піперидин-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно]піперидин-1-карбонової кислоти



Одержаний на стадії а ефір розчиняли в 10мл 4н. HCl у 1,4-діоксані при 0°C протягом 1год. Розчин концентрували у вакуумі і сіль нейтралізували за допомогою розчину бікарбонату натрію, після чого продукт екстрагували CH₂Cl₂. Після концентрування органічного екстракту сирий продукт очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою з одержанням цільового продукту.

МС: m/z 462=M+1.

За описаною вище методикою синтезували також наступні сполуки:

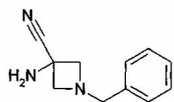
етиловий ефір 4-ціано-4-{3-циклогексил-2-[(4-метилпіперазин-1-карбоніл)аміно]пропіоніламіно]піперидин-1-карбонової кислоти, МС: m/z 477=M+1,

[1-(4-ціанотетрагідропіран-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід 4-метилпіперазин-1-карбонової кислоти, МС: m/z 406=M+1.

Приклад 70

[1-(1-бензил-3-ціаноазетидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

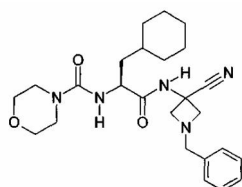
(а) 3-аміно-1-бензил-3-ціаноазетидин



1-бензил-3-оксоазетидин (1,6г, 10ммолів, 1,0екв.), одержаний за відомим й описаним у літературі методом [Katritzky A.R., Cundy D.J., J. Heterocyclic Chem. 31: 271-275 (1994)], розчиняли в сухому MeOH і одержаний розчин охолоджували до -78°C. Потім цей розчин протягом 30хв барботували газоподібним аміаком, після чого додавали молекулярні сита з розміром пор 3Å і суміш переносили в трубку для проведення реакцій під тиском. Розчин нагрівали до 60°C і витримували при цій температурі протягом 30хв. Потім суміш охолоджували до -78°C, трубку відкривали і додавали KCN (0,65г, 10ммолів, 1,0екв.) і NH₄Cl (0,27г, 5ммолів, 0,5екв.), після чого трубку знову герметично закупорювали, нагрівали до 60°C і витримували при цій температурі протягом 4год. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат упарювали. Сирий залишок очищали експрес-хроматографією, використовуючи 2%-ний MeOH у CH₂Cl₂, з одержанням цільового продукту (0,11г, 6%) у вигляді коричневого масла.

МС: m/z 188=M+1.

(б) [1-(1-бензил-3-ціаноазетидин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

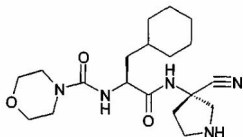


Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-аміно-1-бензил-3-ціаноазетидину і N-(4-морфолінкарбоніл)-L-циклогексилаланіну аналогічно до прикладу 1, стадія г, з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МС: m/z 454=M+1.

Приклад 71

[1-(3-ціанопіролідин-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]амід морфолін-4-карбонової кислоти

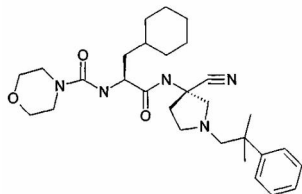


Бензиловий ефір 3-ціано-3-{3-циклогексил-2-[(морфолін-4-карбоніл)аміно]пропіоніламіно}піролідін-1-карбонової кислоти (0,1г, 0,20ммоль, 1,0екв.) розчиняли в 15мл абсолютного EtOH. Потім додавали 10%-ний Pd на вугіллі(20мг) і суміш перемішували під тиском H_2 1атм доти, поки ТШХ (5%-ний MeOH у CH_2Cl_2) не показала повне витрачання вихідного матеріалу. Сиру суміш фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували. Сирий матеріал очищали за допомогою РХВР із оберненою фазою з одержанням двох діастереомерів.

МС: m/z 378= $M+1$.

Приклад 71А

{1-[3-ціано-1-(2-метил-2-фенілпропіл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти



Цільовий продукт одержували відновним амінуванням [1-(3-ціанопіролідін-3-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]аміду морфолін-4-карбонової кислоти 2,2-диметил-2-фенілацетальдегідом і $Na(OAc)_3BH$ у 1%-ному АсОН у ТГФ.

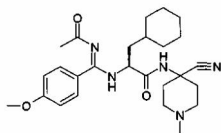
МС: 510= $M+1$.

За описаною вище методикою синтезували також наступні сполуки:

{1-[3-ціано-1-(індан-2-ілметил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 508= $M+1$,

{1-[3-ціано-1-(5-метилтіофен-2-ілметил)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетил}амід морфолін-4-карбонової кислоти, МС: m/z 488= $M+1$.

Приклад 72



2-{[ацетиліміно-(4-метоксифеніл)метил]аміно}-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (метод Д)

(а) N-(4-метокситіобензоїл)ацетамід

Розчин ацетилхлориду (4,69г, 59,8ммоль) в ацетоні (20мл) по краплях додавали до розчину 4-метокситіобензаміду (5,00г, 29,9ммоль) і піридину (4,76г, 60,1ммоль) в ацетоні (30мл). Потім реакційну суміш протягом 30хв кип'ятили зі зворотним холодильником, після чого зливали в суміш води з льодом. Утворений осад відділяли фільтрацією і сушили у вакуумі протягом ночі з одержанням світло-жовтої/жовтогарячої твердої речовини (4,52г, 72%).

1H -ЯМР (400мгц, $CDCl_3$): δ =2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,89 (dd, J =6,9, 2,0Гц, 2H), 7,77 (dd, J =6,9, 2,0Гц, 2H).

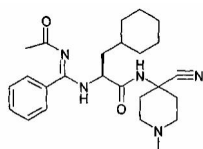
(б) 2-{[ацетиліміно-(4-метоксифеніл)метил]аміно}-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід

2-хлор-N-метилпіридиніййодид (660мг, 2,58ммоль) додавали до розчину N-(4-метокситіобензоїл)ацетаміду (420мг, 2,01ммоль), дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду (730мг, 2,00ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,05мл, 6,02ммоль) у дихлорметані (8,0мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год, після чого розбавляли дихлорметаном (100мл) і двічі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію порціями по 150мл. Органічну фазу сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Одержаний залишок піддавали експрес-хроматографії на 100 г силікагелю, використовуючи як елюент спочатку EtOAc, а потім дихлорметан/метанол у співвідношенні 9:1, з одержанням цільового продукту у вигляді білуватої твердої речовини (377мг, 40%).

1H -ЯМР (400мгц, $DMCO-d_6$): δ =0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,30 (m, 4H), 1,35-1,65 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 1,85-2,20 (m, 6H), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,20-4,35 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,33 (d, J =8,4Гц, 1H), 7,72 (d, J =8,4Гц, 1H).

МС: m/z 468= $M+1$.

Приклад 73



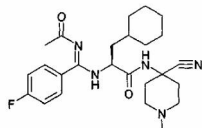
2-[(ацетилімінофенілметил)аміно]-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід

(а) Тіобензоїлацетамід одержували аналогічно до прикладу 1, стадія а, виходячи з тіобензаміду.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з тіобензоїлацетаміду і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід аналогічно до прикладу 72, стадія б.

МС: m/z 438=M+1.

Приклад 74

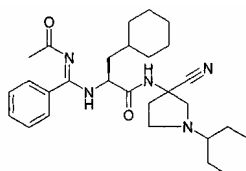


2-[(ацетиліміно-(4-фторфеніл)метил)аміно]-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід
(а) N-(4-фтортіобензоїл)ацетамід одержували аналогічно до прикладу 72, стадія а, виходячи з 4-фтортіобензаміду.

(б) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з N-(4-фтор-тіобензоїл)ацетаміду і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід аналогічно до прикладу 72, стадія б.

МС: m/z 456=M+1.

Приклад 75

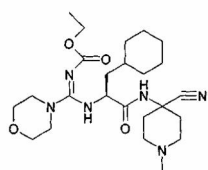


2-[(ацетилімінофенілметил)аміно]-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексилпропіонамід

(а) Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з тіобензоїлацетаміду і дигідрохлориду 2-аміно-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексилпропіонамід аналогічно до прикладу 72, стадія б, за винятком того, що одержану сполуку очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до 90%-ного ацетонітрилу у воді.

МС: m/z 480=M+1.

Приклад 76



Етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбаїнової кислоти (метод Д)

(а) Етиловий ефір (морфолін-4-карботіоїл)карбаїнової кислоти

Морфолін (7,5мл, 86,0ммолів) додавали по краплях до розчину етилізотіоціанатформіату (10,0мл, 84,8ммоль) у тетрагідрофурані (200мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год, після чого концентрували і сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (16,5г, 89%). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400мгц, CDCl₃): δ=1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 3,61-3,97 (m, 8H), 4,16 (q, 7,1Гц, 2H), 7,44 (шир. s, 1H).

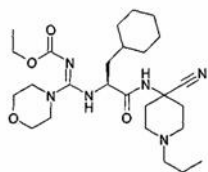
(б) Етиловий ефір ([1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбаїнової кислоти

До розчину етилового ефіру (морфолін-4-карботіоїл)карбаїнової кислоти (450мг, 2,06ммоль), дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (745мг, 2,04ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,10мл, 6,3ммоль) у дихлорметані (8,0мл) додавали 2-хлор-N-метилпіридиніййодид (680мг, 2,66ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год, а потім розчиняли в 10%-ному розчині лимонної кислоти і промивали EtOAc. Після цього водну фазу підлговували насиченим розчином карбонату натрію й екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили (MgSO₄) і концентрували з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (250мг, 26%). Цей матеріал потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку

розміром 20x250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до 90%-ного ацетонітрилу у воді.

МС:m/z 477=M+1.

Приклад 77

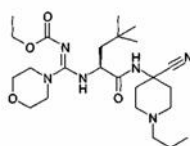


Етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиліміно]морфолін-4-ілметил}карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з етилового ефіру (морфолін-4-карботіоїл)карбамінової кислоти і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 76, стадія б, за винятком того, що цю сполуку спочатку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюєнт метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1, а потім за допомогою РХРР із оберненою фазою.

МС:m/z 505=M+1.

Приклад 78

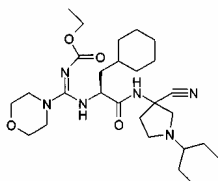


Етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиліміно]морфолін-4-ілметил}карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з етилового ефіру (морфолін-4-карботіоїл)карбамінової кислоти і дигідрохлориду (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)аміду 2-аміно-4,4-диметилпентанової кислоти аналогічно до прикладу 76.

МС:m/z 460=M+1.

Приклад 79

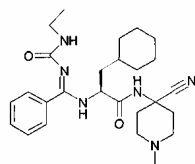


Етиловий ефір {[1-[[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідін-3-ілкарбамоїл]-2-циклогексилетиліміно]морфолін-4-ілметил]ен}карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з етилового ефіру (морфолін-4-карботіоїл)карбамінової кислоти і дигідрохлориду 2-аміно-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідін-3-іл]-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 76, стадія б.

МС:m/z 519=M+1.

Приклад 80



N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[(етилкарбамоїліміно)фенілметил]аміно]пропіонамід (метод Е)

(а) Метилловий ефір бензімідокислоти

Гідрохлорид метилового ефіру бензімідокислоти (5г, 29,1ммоль) розподіляли між насиченим розчином карбонату натрію (200мл) і діетиловим ефіром (100мл). Органічний шар сушили (MgSO₄) і концентрували з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвної рідини (3,20г, 81%). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400мгц, CDCl₃): δ=3,93 (s, 3H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,75 (d, J=1,1Гц, 2H).

(б) 1-етил-3-(метоксифенілметил)ен)сечовина

Чисту суміш метилового ефіру бензімідокислоти (750мг, 5,56ммоль) і етилїзоціанату (808мг, 11,3ммоль) перемішували при 50°C протягом 24год. Надлишок ізоціанату видаляли у вакуумі з одержанням цільового

продукту у вигляді безбарвного в'язкого масла (1,09г, 95%). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (400мгц, CDCl_3): $\delta=1,07$ (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3 H), 3,25 (q, $J=7,3\text{Гц}$, 2 H), 3,87 (s, 3H), 4,97 (шир. s, 1H), 7,26-7,40 (m, 2H), 7,45 (d, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H).

МС:m/z 207=M+1.

(в)

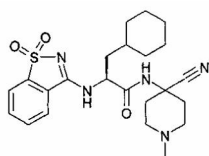
N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-

[(етилкарбамоїлімінофенілметил)аміно]пропіонамід

Розчин 1-етил-3-(метоксифенілметил)сечовини (350мг, 1,70ммоль), дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (512мг, 1,40ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (352мг, 2,73ммоль) у сухому метанолі (5,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 60год. Потім реакційну суміш концентрували й одержаний залишок піддавали хроматографії-експрес-хроматографії на 50г силікагелю, використовуючи як елюент від чистого дихлорметану до 5%-ного метанолу в дихлорметані. У результаті одержали цільовий продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (280мг, 43%), який потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до 90%-ного ацетонітрилу у воді.

МС:m/z 467=M+1.

Приклад 81



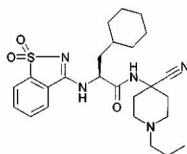
N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1H-1λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід (метод Ж)

(а) У 5,5мл ацетонітрилу готували суспензію 1,1-діоксиду 3-хлорбензо[d]ізотіазолу (300мг, 1,49ммоль) і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (500мг, 1,37ммоль). Потім додавали триетиламін (575мкл, 4,10ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Після цього суспензію фільтрували для видалення гідрохлориду триетиламіну і фільтрат концентрували. Одержаний залишок піддавали експрес-хроматографії на 50г силікагелю, використовуючи як елюент дихлорметан/метанол у співвідношенні 9:1, з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини (310мг, 49%).

^1H -ЯМР (400мгц, CDCl_3): $\delta=0,25-0,45$ (m, 1H), 0,65-0,85 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 7H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,85-2,2 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,58 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 7,78 (d, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 7,81 (шир. s, 1H), 8,91 (шир. s, 1H).

МС:m/z 458=M+1.

Приклад 82

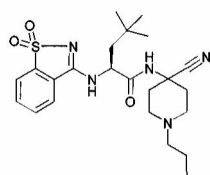


N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1H-1λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 1,1-діоксиду 3-хлорбензо[d]ізотіазолу і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід аналогічно до прикладу 81, за винятком того, що цю сполуку потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до чистого ацетонітрилу.

МС:m/z 486=M+1.

Приклад 83

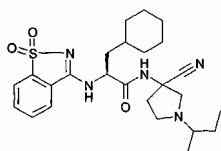


(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід
диметилпентаанової кислоти

2-(1,1-діоксо-1H-1λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)-4,4-

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 1,1-діоксиду 3-хлорбензо[d]ізотіазолу і дигідрохлориду (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-аміно-4,4-диметилпентаанової кислоти аналогічно до прикладу 81, за винятком того, що цю сполуку потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C_{18} і градієнтне елюювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до

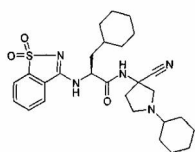
чистого ацетонітрилу.
МС: m/z 460= $M+1$.
Приклад 84



N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-1λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 1,1-діоксиду 3-хлорбензо[d]ізотіазолу і дигідрохлориду 2-аміно-N-[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідин-3-іл]-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 81, за винятком того, що цю сполуку потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 40%-ного ацетонітрилу у воді до чистого ацетонітрилу.

МС: m/z 500= $M+1$.
Приклад 85



N-(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)-3-циклогексил-2-(1,1-діоксо-1Н-1λ⁶-бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)пропіонамід

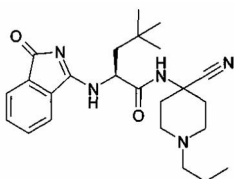
Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 1,1-діоксиду 3-хлорбензо[d]ізотіазолу і дигідрохлориду 2-аміно-N-(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 81, за винятком того, що цю сполуку потім очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 40%-ного ацетонітрилу у воді до чистого ацетонітрилу.

МС: m/z 512= $M+1$.
Приклад 86

N-(4-ціанометилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(3-оксо-3Н-ізоіндол-1-іламіно)пропіонамід

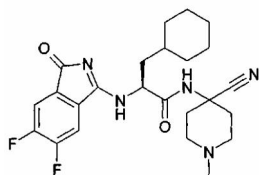
Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 3-іміно-2,3-дигідроізоіндол-1-ону і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 81, за винятком того, що як розчинник використовували ТГФ при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Цю сполуку очищали потім за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20х250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до чистого ацетонітрилу.

МС: m/z 422,5= $M+1$.
Приклад 87



(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(3-оксо-3Н-ізоіндол-1-іламіно)пентанової кислоти
Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-іміно-2,3-дигідроізоіндол-1-ону і дигідрохлориду (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)аміду 2-аміно-4,4-диметилпентанової кислоти аналогічно до прикладу 86.

МС: m/z 424,5= $M+1$.
Приклад 88



N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(5,6-дифтор-3-оксо-3Н-ізоіндол-1-іламіно)пропіонамід

(а) Метилловий ефір 2-хлор-4,5-дифторбензойної кислоти

2-хлор-4,5-дифторбензойну кислоту (1,93г, 10ммолів) розчиняли в 20мл ацетону. Потім додавали

карбонат цезію (5,29г, 15ммолів), а потім додавали йодметан (1,0мл, 15ммолів). Цю реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год, після чого охолоджували до кімнатної температури. Одержану суспензію потім розбавляли 40мл етилового ефіру. Тверду речовину відділяли фільтрацією і промивали етиловим ефіром. Фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки з кількісним виходом у вигляді прозорого масла.

(б) Метилловий ефір 2-ціано-4,5-дифторбензойної кислоти

Одержане на попередній стадії масло (2,06г, 10ммолів) розчиняли в 10мл N-метилпіролідінону. Потім додавали ціанід міді(I) (1,79г, 20ммолів). Цю суміш в атмосфері азоту нагрівали до 195°C і витримували при цій температурі протягом 1год. Після охолодження до кімнатної температури цей розчин розбавляли 100мл води. Одержану тверду речовину збирали фільтрацією. Потім цю тверду речовину суспендували в розчині ціаніду калію (0,5г), який інтенсивно перемішується, у 30мл води протягом 1год. Після цього додавали EtOAc (30мл). Потім суміш фільтрували через діатомову землю. Органічну фазу відділяли, а водну фазу екстрагували EtOAc (2x20мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон і сушили над сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з етилового ефіру і петролейного ефіру з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,26г, 64%).

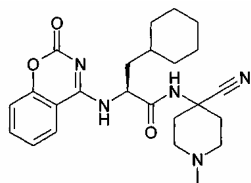
(в) 5,6-дифтор-2,3-дигідро-3-іміно-1H-ізоіндол-1-он

Одержану на попередній стадії тверду речовину (0,493г, 2,5ммоль) розчиняли в 20мл MeOH. Цей розчин насичували аміаком при 0°C і потім протягом 3 днів перемішували при кімнатній температурі в трубці для проведення реакцій під тиском. Тверду речовину збирали фільтрацією і промивали етиловим ефіром з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,363г, 80%).

Вказану в заголовку сполуку одержували з 5,6-дифтор-2,3-дигідро-3-іміно-1H-ізоіндол-1-ону і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 86.

МС:m/z 458,3=M+1.

Приклад 89

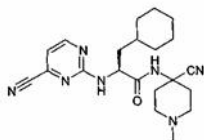


N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(2-оксо-2H-бензо[e][1,3]оксазин-4-іламіно)пропіонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували виходячи з 4-хлорбензо[e][1,3]оксазин-2-ону (одержаного з бензо[e][1,3]оксазин-2,4-діону і PCl₅ у толуолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником) і дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 81.

МС:m/z 438=M+1.

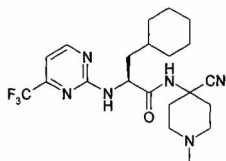
Приклад 90



N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-2-(4-ціанопіримідин-2-іламіно)-3-циклогексилпропіонамід (метод Ж)

2-хлор-4-піримідинкарбонітрил [0,3ммоль, Daves G.D. Jr., O'Brien D.E., Cheng C.C., J. Het. Chem. 1: 130 (1964)] і 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (0,7ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл), що містить N,N-діізопропілетиламін (0,6ммоль). Розчин обережно нагрівали зі зворотним холодильником протягом 17год. Леткі компоненти випарювали і залишок піддавали хроматографії (силікагель, елюент: EtOAc, а потім MeOH). Метанольну фракцію концентрували з одержанням безбарвної твердої речовини, яку повторно хроматографували (10%-ний MeOH/EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (52%). Цей матеріал перекристалізували з дихлорметану/петролейного ефіру.

Приклад 91

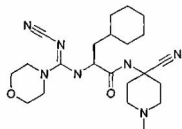


N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-2-(4-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-3-циклогексилпропіонамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-4-трифторметилпіримідину і 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонаміду аналогічно до прикладу 90.

МС:m/z 439,5=M+1.

Приклад 92



N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[N-ціаноморфолін-4-ілметил]амінопропіонамід (метод 3)

(а) 2-(N-ціаноімінометиленаміно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід

Розчин дифенілціанокарбоїмідату (455мг, 1,91ммоль), дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (680мг, 1,86ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (482мг, 3,73ммоль) у ізопропанолі (5,0мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш фільтрували з одержанням цільового карбодіїмиду у вигляді білого порошку (140мг, 22%). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ=0,80-1,00 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,20-1,40 (2H), 1,50-1,85 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,85-2,95 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 8,77 (шир. s, 1H).

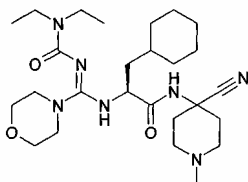
МС:m/z 343=M+1.

(б) 2-1H-ціанобензімідоламіно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід

Суспензію 2-(N-ціаноімінометиленаміно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (120мг, 0,35ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) обробляли морфоліном (4мл, 45,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, а потім концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елюювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до 90%-ного ацетонітрилу у воді.

МС:m/z 430=M+1.

Приклад 93



N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[(діетилкарбамоїліміно)морфолін-4-ілметил]амінопропіонамід (метод 3)

(а) N,N-діетилкарбамоїлтіоціанат

Суспензію тіоціанату натрію (3,30г, 40,7ммоль) у сухому ацетонітрилі (25мл) при 80°C обробляли розчином, який додається по краплях, N,N-діетилкарбамоїлхлориду (5,0г, 36,9ммоль) у сухому ацетонітрилі (15мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 50хв, охолоджували до кімнатної температури, а потім фільтрували через дрібнопористу скляну фриту. Одержаний фільтрат використовували у вигляді 0,9-молярного розчину N,N-діетилкарбамоїлтіоціанату в ацетонітрилі.

(б) N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(3-діетиламінокарбонілтіоуреїдо)пропіонамід

Розчин дигідрохлориду 2-аміно-N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід (560мг, 1,53ммоль) і триетиламіну (500 мкл, 3,59ммоль) в ацетонітрилі (4мл) обробляли розчином N,N-діетилкарбамоїлтіоціанату в ацетонітрилі (3,0мл, 2,7ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували на роторному випарнику. Одержаний залишок хроматографували (використовуючи як елюент етилацетат/гексани в співвідношенні 1:1, потім етилацетат і в завершенні метанол/метиленхлорид у співвідношенні 1:9) з одержанням цільового продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини (340мг, 49%).

МС:m/z 451,3=M+1.

Вказану в заголовку сполуку одержували обробкою розчину одержаної тіосечовини (340мг, 0,75ммоль) і триетиламіну (230мкл, 1,65ммоль) у сухому ацетонітрилі (4мл) хлоридом ртуті(II) (225мг, 0,83ммоль) і морфоліном (200мкл, 2,23ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год і потім фільтрували через фільтрувальний диск із розміром пор 0,45мкм. Одержаний фільтрат фільтрували через силікагелеву колонку (використовуючи як елюент 5%-ний метанол/метиленхлорид) і одержаний сирий продукт очищали потім за допомогою РХВР, використовуючи колонку розміром 20x250мм із оберненою фазою C₁₈ і градієнтне елюювання від 20%-ного ацетонітрилу у воді до чистого ацетонітрилу.

МС: m/z 504,6=M+1.

Наведені в наступних прикладах сполуки одержували аналогічно відповідно до методу 3.

Приклад 94

Етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]піролідин-1-ілметил}карбаїнової кислоти.

МС: m/z 461=M+1.

Приклад 95

Етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]піперидин-1-ілметил}карбаїнової кислоти.

МС:m/z 477=M+1.

Приклад 96

Етиловий ефір {азокан-1-іл[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]метилен}карбаїнової кислоти.

МС:m/z 490=M+1.

Приклад 97
Етиловий ефір {азокан-1-іл[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 504=M+1.

Приклад 98
Етиловий ефір 1-[[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]етоксикарбонілімінометил]піперидин-4-карбонової кислоти.

МС: m/z 548=M+1.

Приклад 99
Етиловий ефір 1-[[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]етоксикарбонілімінометил]піперидин-3-карбонової кислоти.

МС: m/z 548=M+1.

Приклад 100
Етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(4-піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 545=M+1.

Приклад 101
Етиловий ефір {[1,4'біпіперидиніл-1'-іл[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 559=M+1.

Приклад 102
Етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 553=M+1.

Приклад 103
Етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(4-етилпіперазин-1-іл)метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 505=M+1.

Приклад 104
Етиловий ефір {(4-ацетилпіперазин-1-іл)-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 519=M+1.

Приклад 105
Етиловий ефір 4-[[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]етоксикарбонілімінометил]піперазин-1-карбонової кислоти.

МС: m/z 549=M+1.

Приклад 106
Етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(3,3,5-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ил)метилен}карбамінової кислоти.

МС: m/z 544=M+1.

За описаними вище методами можна також одержати наступні сполуки:

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-[(етилкарбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-[(метансульфоніліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-[(карбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-[(етилкарбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-[(карбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-[(метансульфоніліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

етиловий ефір {[1-(3-ціано-і-циклогексилметилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідин-3-іл)амід 2-[(етилкарбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідин-3-іл)амід 2-[(карбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилметилпіролідин-3-іл)амід 2-[(метансульфоніліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)амід 2-[(метансульфоніліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)амід 2-[(етилкарбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-іл)амід 2-[(карбамоїліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4,4-диметилпентанової кислоти,

етиловий ефір {[1-(3-ціано-1-циклогексилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

етиловий ефір {[1-(3-ціано-1-(4-метилциклогексил)піролідин-3-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметилен}карбамінової кислоти,

[illegible]

[3-ціано-1-(1-етилпропіл)піролідін-3-іл]амід метилпентанової кислоти, 2-[(метансульфоніліміноморфолін-4-ілметил)аміно]-4-

[illegible]

[illegible]

іламіно)пентанової кислоти,
 N-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4-метил-2-(4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іламіно)пентанової
 кислоти,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іламіно)пентанової
 кислоти,
 (4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-(1Н-індазол-3-іламіно)-4-метилпентанової кислоти,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(1Н-індазол-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 N-[4-ціано-1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл]-3-циклогексил-2-(1Н-індазол-3-іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)амід 4-метил-2-(2-оксо-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-4-іламіно)пентанової
 кислоти,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(2-оксо-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-4-
 іламіно)пентанової кислоти,
 N-[4-ціано-1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл]-3-циклогексил-2-(2-оксо-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-4-
 іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(6-гідрокси-1,1-діоксо-1Н-1λ⁶-бензо[е]ізотіазол-3-іламіно)-4,4-
 диметилпентанової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметиленамід
 морфолін-4-карбонової кислоти,
 [1-(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметиленамід 4-
 метилпіперазин-1-карбонової кислоти,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-[[морфолін-4-іл(2-морфолін-4-
 ілетилкарбамоїліміно)метил]аміно}пентанової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-цикл огексил-2-[[N-(5-метилоксазол-2-іл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[[N-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[[N-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(2-окса-5-
 азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)метилен]карбамінової кислоти,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(2-
 метоксиметилморфолін-4-іл)метилен]карбамінової кислоти,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(2,6-
 диметилморфолін-4-іл)метилен]карбамінової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[[N-(4-метоксифеніл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 4-([N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)бензамід,
 амід 2-([N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)оксазол-5-карбонової кислоти,
 амід 2-([N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)оксазол-4-карбонової кислоти,
 амід 5-([N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)піридин-2-карбонової кислоти,
 амід 2-([N-[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетил]морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)-3Н-імідазол-4-карбонової кислоти,
 2-([N-бензооксазол-2-ілморфолін-4-карбоксимідоїл]аміно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-
 циклогексилпропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-([N-тіазол-2-ілморфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно)пропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[[N-(5-фенілтіазол-2-іл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 2-[[N-(5-карбамоїлметил-оксазол-2-іл)морфолін-4-карбоксимідоїл]аміно]-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-
 іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-[[N-(2-метилоксазол-5-іл)морфолін-4-
 карбоксимідоїл]аміно}пропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-3-
 іламіно)пропіонамід,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(5,6,8,8а-тетрагідро-1Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-3-
 іламіно)пропіонамід,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-(2-
 метилкарбамоїлморфолін-4-іл)метилен]карбамінової кислоти,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиламіно]-[3-(1-
 метилкарбамоїл-2-фенілетилкарбамоїл)морфолін-4-іл]метилен]карбамінової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(1Н-індол-2-іламін)пропіонамід,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-нафталін-2-ілетиламіно]морфолін-4-
 ілметилен]карбамінової кислоти,
 етиловий ефір [[1-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-(6-диметиламінометилнафталін-2-
 ілетиламіно)морфолін-4-ілметилен]карбамінової кислоти,
 2-(бензооксазол-2-іламіно)-К-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(бензооксазол-2-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 2-(бензотіазол-2-іламіно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,

(4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(бензотіазол-2-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 2-(1H-бензоімідазол-2-іламіно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(1H-бензоімідазол-2-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(6-метансульфоніламіно-2H-індазол-3-іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(6-метансульфоніламіно-2H-індазол-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 2-(бензо[d]ізоксазол-3-іламіно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(бензо[d]ізоксазол-3-іламіно)-4,4-диметилгексанової кислоти,
 2-(бензо[d]ізотіазол-3-іламіно)-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(бензо[сi]ізотіазол-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(7-метансульфоніламіноімідазо[1,5-d]піридин-3-іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-(7-метансульфоніламіноімідазо[1,5-a]піридин-3-іламіно)-4,4-диметилпентанової кислоти,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 2-[1-(2-карбамоїлетил)-1H-імідазол-2-іламіно]-4,4-диметилпентанової кислоти,
 N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексил-2-(3-уреїдопіридин-2-іламіно)пропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(3-уреїдопіридин-2-іламіно)пентанової кислоти,
 2-[1-(2-карбамоїлетил)-1H-імідазол-2-іламіно]-N-(4-ціано-1-метилпіперидин-4-іл)-3-циклогексилпропіонамід,
 (4-ціано-1-пропілпіперидин-4-іл)амід 4,4-диметил-2-(4-трифторметилпіримідин-2-іламіно)пентанової кислоти,
 етиловий ефір {[1-(1-бензил-4-ціанопіперидин-4-ілкарбамоїл)-2-циклогексилетиліміно]морфолін-4-ілметил}метилкарбаминової кислоти,
 бензиловий ефір {[1-(4-ціано-1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3-метилбутиламіно]морфолін-4-ілметил}карбаминової кислоти,
 циклопентиловий ефір {[1-(4-ціано-1-етилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметил}карбаминової кислоти,
 2-метоксіетиловий ефір {[1-(4-ціано-1-фенетилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]морфолін-4-ілметил}карбаминової кислоти,
 етиловий ефір {[1-(4-ціано-1-циклогексилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутиламіно]фенілметил}карбаминової кислоти.

Сполуки за винаходом мають інгібуючу активність відносно катепсинів S, K, F, L і B. Внаслідок цього такі сполуки можна застосовувати для блокади хворобливих процесів, опосередковуваних цими цистеїновими протеазами.

Запропоновані у винаході сполуки ефективно блокують розщеплення катепсином S інваріантного ланцюга з утворенням CLIP і внаслідок цього інгібують презентацію антигену й антигенспецифічні імунні відповіді. Контроль антигенспецифічних імунних відповідей є перспективним засобом лікування аутоімунних захворювань та інших небажаних опосередковуваних Т-клітинами імунних відповідей. Таким чином, у даному винаході пропонується спосіб лікування таких станів за допомогою сполук за винаходом. Ці стани включають аутоімунні захворювання та інші хвороби, пов'язані з неадекватними антигенспецифічними імунними відповідями, у тому числі (але не обмежуючись лише ними) ревматоїдний артрит, системний червоний вовчок, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, множинний склероз, синдром Гієна-Барре, псоріаз, хворобу Грейвса, важку псевдопаралітичну міастенію, склеродермію, гломерулонефрит, atopічний дерматит, інсулінзалежний цукровий діабет та астму. Сполуки за винаходом можна також застосовувати для лікування інших захворювань, пов'язаних з позаклітинним протеолізом, таких як хвороба Альцгеймера й атеросклероз. Сполуки за винаходом можна також використовувати для лікування інших захворювань, пов'язаних з неадекватними аутоімунними відповідями, опосередковуваними Т-клітинами імунними відповідями, або з позаклітинним протеолізом, опосередковуваним катепсином S, які не пов'язані з хворобами, перерахованими вище або описаними в розділі "Передумови створення винаходу". Таким чином, винахід стосується також способу модуляції аутоімунного захворювання, який передбачає введення пацієнту, який потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки за винаходом.

Сполуки за винаходом також інгібують катепсин K. Внаслідок цього вони можуть блокувати неадекватне розщеплення кісткового колагену та інших кісткових матриксних протеаз. Таким чином, винахід стосується також способу лікування захворювань, у яких вказані процеси відіграють певну роль, таких як остеопороз. Інгібування катепсинів F, L і B також підпадає під обсяг винаходу внаслідок вказаної вище подібності активних центрів цистеїнових протеаз.

Для терапевтичних цілей сполуки за винаходом можна вводити в будь-якій загальноприйнятій лікарській формі будь-яким звичайним шляхом. Як приклад методів введення можна назвати (але не обмежуючись лише ними) внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне введення, введення в синовіальну рідину, введення шляхом інфузії, сублінгвальне, трансдермальне, пероральне, місцеве введення або введення за допомогою інгаляції. Переважними шляхами введення є пероральний та внутрішньовенний.

Сполуки за винаходом можна вводити індивідуально або в сполученні з ад'ювантами, у тому числі з іншими діючими речовинами, які підвищують стабільність інгібіторів, у деяких випадках полегшують введення певних фармацевтичних композицій, що їх містять, забезпечують підвищену розчинність або диспергованість, підвищують інгібуючу активність, забезпечують допоміжну терапевтичну дію і т.п. При такій спільній терапії доцільно застосовувати більш низькі дози звичайних терапевтичних агентів, що дозволяє уникати можливих токсичних дій та побічних дій, характерних для цих агентів при їх застосуванні для монотерапії. Сполуки за винаходом можна фізично поєднувати зі звичайними терапевтичними агентами або іншими ад'ювантами з одержанням фармацевтичної композиції. Після цього сполуки за винаходом доцільно вводити у вигляді лікарської форми, яка містить разову дозу діючої речовини. У деяких випадках

фармацевтичні композиції, які включають такі комбінації сполук, містять принаймні приблизно 15%, але більш переважно принаймні приблизно 20 мас. % сполуки за винаходом або декількох таких сполук. В іншому варіанті сполуки можна вводити окремо (або послідовно, або паралельно). Розділені дози дозволяють підвищити гнучкість схеми прийому лікувального засобу.

Як вказано вище, лікарські форми сполук за винаходом включають фармацевтично прийнятні носії й ад'юванти, відомі фахівцям у даній галузі. До таких носіїв і ад'ювантів належать, наприклад, іонообмінники, галуни, стеарат алюмінію, лецитин, протеїни сироватки, буферні речовини, вода, солі або електроліти та похідні целюлози. Переважними лікарськими формами є таблетки, капсули, каплетки, рідини, розчини, суспензії, емульсії, пастилки, сироп, відновлюваний порошок, гранули, супозиторії та трансдермальні бляшки. Методи одержання таких лікарських форм добре відомі [див., наприклад, H.C. Ansel і N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5-е вид., Lea & Febiger, 1990]. Рівні доз та схеми прийому лікувальних засобів добре відомі в даній галузі і можуть бути підібрані фахівцем, виходячи з доступних методів та засобів введення, придатних для конкретного пацієнта. У деяких варіантах рівні доз становлять приблизно 10-1000мг/дозу для пацієнта вагою 70кг. Хоча може виявитися достатнім застосування однієї дози в день, проте можна використовувати до 5 доз у день. При пероральному введенні може виявитися необхідним застосовувати дозу, що становить до 2000мг/день. Очевидно, що залежки від конкретних факторів можуть бути потрібні більш низькі або більш високі дози. Так, наприклад, конкретні дози й схеми лікування повинні залежати від таких факторів, як загальний стан здоров'я пацієнта, серйозність та перебіг захворювання, на яке страждає пацієнт, або його локалізація, а також від рекомендацій лікуючого лікаря.

Оцінка біологічних властивостей

Експресія та очищення рекомбінантного людського катепсину S

Клонування людського катепсину S

РНК U937 використовували в полімеразній ланцюговій реакції, яка проводиться за участю ревертази, із праймером А (5'-cacaatgaacggctggtttg-3') і праймером Б (5'-ctagatttctgggtaagaggg-3'), які були сконструйовані для специфічної ампліфікації кДНК катепсину S. Одержаний у результаті ДНК-фрагмент довжиною 900 пар основ субклонували в рGEM-T (фірма Promega) і секвенували з метою підтвердження його ідентичності. Цю конструкцію використовували для всіх подальших маніпуляцій. Ця процедура є загальноприйнятною для клонування відомих генів та добре відома в даній галузі.

Людський Pre-Pro-Cat S виділяли з вектора рGem-T (фірма Promega, Woods Hollow Rd., Медісон, шт. Вісконсін, 53711) шляхом розщеплення рестриктазою SacII з наступною обробкою ДНК-полімеразою фага T4 з собою 50мМ ацетат натрію, рН 6,5, 2,5мМ ЕДТК, 2,5мМ ТСЕР. Фермент інкубували або зі сполукою, або з ДМСО протягом 10хв при 37°C. Субстрат, тобто 7-аміно-4-метилкумарин, CBZ-L-валіл-L-валіл-L-аргінінамід (за замовленням синтезований фірмою Molecular Probes) розбавляли водою до концентрації 20мкМ (кінцева концентрація 5мкМ), додавали для аналізу і інкубували ще протягом 10хв при 37°C. Активність сполуки оцінювали шляхом введення поправки на флуоресценцію контролю (ДМСО), здійснюючи аналізи при довжині хвилі збудження 360нм та довжині хвилі випромінювання 460нм.

У цьому досліді оцінювали здатність сполук з перерахованих вище прикладів інгібувати катепсин S. Значення IC₅₀ у всіх таких сполук становили 100мкМ або менше.

Інгібування катепсинів K, F, L і B

Інгібування цих ферментів конкретними сполуками за винаходом можна визначати без проведення складних експериментів за допомогою відомих у даній галузі методів, описаних у наведених нижче публікаціях, які включені в даний опис як посилання.

Методи аналізу катепсинів B і L описані в наступній публікації:

1. *Methods in Enzymology*, том 244, *Proteolytic Enzymes: Serine and Cysteine Peptidases*, під ред. Alan J. Battett.

Метод аналізу катепсину K описаний у наступній публікації:

2. Bromme D., Okamoto K., Wang B.B. і Biroc S., *J. Biol. Chem.*, 271: 2126-2132(1996).

Методи аналізу катепсину F описані в наступних публікаціях:

3. Wang B., Shi G.P., Yao P.M., Chapman H.A. і Bromme D. *J. Biol. Chem.*, 273: 32000-32008 (1998);

4. Santamaria I., Velasco G., Pendas A.M., Paz A. і Lopez-Otin C. *J. Biol. Chem.*, 274: 13800-13809 (1999).

Значення IC₅₀ переважних сполук при оцінці за допомогою вищевказаних методів аналізу їх здатності інгібувати катепсини K, F, L і B становлять переважно 100мкМ або менше.