

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10130020**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006880**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000699**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3432

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 498/10
A 61 K 31/438
A 61 P 29/02

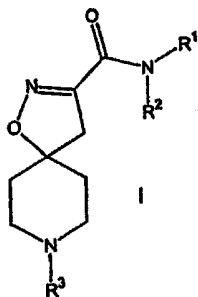
(71) Přihlašovatel:
GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE

(72) Původce:
Buschmann Helmut Heinrich, Espluges de Llobregat, ES
Engelberger Werner, Stolberg, DE
Germann Tieno, Aachen, DE
Hennies Hagen-Heinrich, Simmerath, DE
Sundermann Corinna, Aachen, DE
Sundermann Bernd, Aachen, DE
Holenz Jörg, Barcelona, ES
Hauranda Michaela, Aachen, DE

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-
spiro[4,5]dec-2-enu, způsob jejich výroby, léčiva
tyto látky obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:
Řešení se týká substituovaných derivátů 1-oxa-2,8-diaza-
spiro[4,5]dec-2-enu obecného vzorce I, a použití těchto látek
pro výrobu léčiv jakož i farmaceutických přípravků tyto látky
obsahujících.



CZ 2003 - 3432 A3

Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných derivátů 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a použití těchto látek pro výrobu léčiv jakož i farmaceutických přípravků tyto látky obsahujících.

Dosavadní stav techniky

Ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů má v medicíně velký význam. V současné době existuje celo- světová potřeba dobře účinné terapie bolestivých stavů po pro pacienty vhodném a cílově orientovaném ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů, přičemž pod tím se rozumí úspěšné a ke spokojenosti pacientů vedoucí ošetření. Toto se ukazuje ve velkém počtu vědeckých prací, které se v poslední době objevily v oblasti užívaných analgetik, popřípadě v základním výzkumu pro nocicepci.

Klasické opioidy, jako je například morfin, jsou při terapii silných až velmi silných bolestí dobře účinné. Jsou však při aplikaci limitovány známými vedlejšími účinky, jako jsou například dýchací potíže, zvracení, útlumové stavy, obstrukce, jakož i vznik tolerance. Kromě toho jsou při neuropatických nebo incidentiálních bolestech, k nimž patří obzvláště bolesti u pacientů s nádory, méně účinné.

Opioidy rozvíjejí svůj analgetický účinek vazbou na membránové receptory, které patří do skupiny takzvaných G-protein-vázaných receptorů. Biochemická a farmakologická charakterisace subtypů těchto

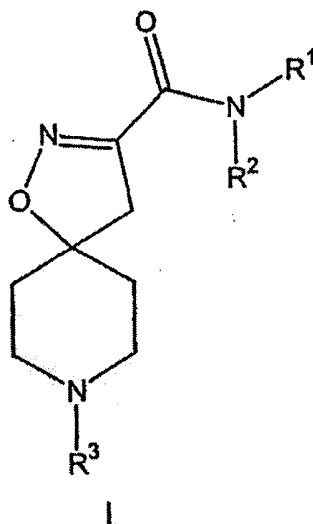
receptorů vzbuzuje nyní naději, že subtypově specifické opioidy fungují přes jiný profil účinku/vedlejšího účinku, než například morfin. Další farmakologické zkoušky mezi tím prokázaly jako pravděpodobnou existenci více subtypů těchto opioidových receptorů (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 a δ_2).

Vedle toho existují další receptory a iontové kanály, které se podstatně účastní na systému vzniku bolesti a dalšího vedení bolesti, jako je například takzvané Batrachotoxin-(BTX)-vazebné místo (=vazebné místo 2) sodíkového kanálu nebo N-methyl-D-aspartát-iontový kanál (NMDA-iontový kanál), přes který probíhá podstatná část komunikace synapsů a kterým je řízena výměna iontů vápníku mezi nervovou buňkou a jejím okolím.

Úkolem předloženého vynálezu je objevení nových analgeticky účinných sloučenin, které by byly vhodné k terapii bolestivých stavů, popřípadě také k terapii chronických a neuropatických bolestí. Kromě toho by měly tyto účinné látky vykazovat pokud možno žádné vedlejší účinky, které se obvykle vyskytují při použití opioidů, například morfinu, jako je například nevolnost, zvracení, závislost, dýchací potíže nebo obstrukce, nebo tyto vykazovat pouze v nepatrné míře.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu obecného vzorce I



popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů;

příčemž

R^1 a R^2 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 12

uhlíkovými atomy v alkylu nebo NH-C(=O) -arylovou skupinu, přičemž alespoň jeden ze zbytků R^1 a R^2 neznačí vodíkový atom, nebo

společně značí skupinu $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n-\text{Y}-(\text{CR}^8\text{R}^9)_p-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q$, přičemž m , n , p a q značí číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tím opatřením, že $m+n \geq 1$ a $p+q \geq 1$, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(-\text{aryl})=\text{CH}-\text{CH}_2$;

R^3 značí vodíkový atom nebo skupinu SO_2R^{12} nebo COR^{13} ;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu C(=O)R^{14} ;

Y značí skupinu $\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo NR^{17} nebo kyslíkový atom;

R^{12} a R^{13} značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{14} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6

uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{20} ;

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $C(=O)R^{21}$;

R^{17} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $C(=O)R^{22}$;

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu;

R^{20} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy

v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu;

R^{21} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{23} ;

R^{22} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{24} ; a

R^{23} a R^{24} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu .

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I se ukázaly jako analgeticky účinné sloučeniny. Mohou se vázat na BTX vazebná

místa sodíkového kanálu, popřípadě jsou NMDA-antagonisty s analgetickým účinkem.

Výrazy „alkylová skupina“, „alkylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 12 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 10 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 8 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy“, „alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy“ a „alkylová skupina s 1 až 2 uhlíkovými atomy“ zahrnují ve smyslu předloženého vynálezu acyklické nasycené nebo nenasycené uhlovodíkové zbytky, které mohou být přímé nebo rozvětvené a nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát stejně nebo různě substituované, s 1 až 18 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 nebo 18 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 12 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 10 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 8 uhlíkovými atomy (to znamená s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 6 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 4 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2, 3 nebo 4 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 až 3 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1, 2 nebo 3 uhlíkovými atomy), popřípadě s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, (to znamená s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy), tedy alkanylovou skupinu s 1 až 18, 1 až 12, 1 až 10, 1 až 8, 1 až 6, 1 až 4, 1 až 3, popřípadě 1 až 2 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 18, 2 až 12, 2 až 10, 2 až 8, 2 až 6, 2 až 4, 2 až 3, popřípadě se 2 uhlíkovými atomy a alkylovou skupinu se 2 až 18, 2 až 12, 2 až 10, 2 až 8, 2 až 6, 2 až 4, 2 až 3, popřípadě se 2 uhlíkovými atomy. Při tom mají alkenylové skupiny alespoň jednu dvojnou vazbu C-C a alkylové skupiny alespoň jednu trojnou vazbu C-C. Výhodně je uvedena alkylová skupina zvolená

ze skupiny zahrnující methylovou, ethylovou, n-propylovou, 2-propylovou, n-butylovou, isobutylovou, sek.-butylovou, terc.- butylovou, n-pentylovou, isopentylovou, neopentylovou, n-hexylovou, 2-hexylovou, n-oktylovou, n-nonylovou, n-decylovou, n-dodecylovou; ethenylovou (vinylovou), ethinylovou, propenylovou ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), propinylovou ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenylovou, butinylovou, pentenylovou, pentinylovou, hexenylovou, hexinylovou, oktenylovou a oktinylovou skupinu.

Výraz „cykloalkylová skupina se 3 až 10 uhlíkovými atomy“, „cykloalkylová skupina se 3 až 8 uhlíkovými atomy, popřípadě „cykloalkylová skupina“, znamená pro účely tohoto vynálezu cyklické nasycené nebo nenasycené uhlovodíkové zbytky se 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy, popřípadě se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkovými atomy, přičemž každý zbytek je nesubstituovaný nebo jednou substituovaný nebo vícekrát stejně nebo různě substituovaný a popřípadě benzokondensovaný. Dále se může jednat o bicyklický, tricyklický nebo polycyklický kruhový systém. Příkladně je možno jako cykloalkylové skupiny uvést skupiny, které jsou zvolené ze skupiny zahrnující cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptanylovou a cyklooktanylovou skupinu, jakož i adamantylovou a bicyklo[3.1.1]heptan-3-ylovou skupinu.

Výraz „arylová skupina“ značí ve smyslu předloženého vynálezu zbytek ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, fenanthrenylovou, anthracenylovou a bifenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát stejně nebo různě substituované. Výhodně je arylový zbytek zvolený ze skupiny zahrnující nesubstituovanou nebo jednou substituovanou nebo vícekrát stejně nebo různě substituovanou fenylovou, 1-naftylovou nebo 2-naftylovou skupinu.

Výraz „heterocyklylová skupina“ značí monocyklický nebo polycyklický organický zbytek, ve kterém obsahuje alespoň jeden cyklus jeden heteroatom, popřípadě také 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů, přičemž tyto heteroatomy jsou stejné nebo různé a jsou zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru a cyklický zbytek je nasycený nebo nenasyčený a může být nesubstituovaný nebo jednou substituovaný nebo vícekrát stejně nebo různě substituovaný. Příklady heterocyklylových zbytků ve smyslu předloženého vynálezu jsou monocyklické pětičlenné, šestičlenné nebo sedmičlenné organické zbytky s jedním heteroatomem nebo 2, 3, 4 nebo 5 stejnými nebo různými heteroatomy, u kterých se jedná o dusík, kyslík a/nebo síru a jejich benzokondensovaná analoga. Podskupinu heterocyklylových zbytků tvoří „heteroarylové“ zbytky, u kterých se jedná o takové heterocykly, ve kterých je alespoň jeden cyklus, který obsahuje heteroatom nebo heteroatomy, heteroaromatické. Každý heteroarylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou substituovaný nebo vícekrát stejně nebo různě substituovaný. Jako příklady heterocyklylových zbytků ve smyslu předloženého vynálezu je možno uvést pyrrolidinylovou, tetrahydrofurylovou, 1,4-dioxanylovou, piperidinylovou, piperazinylovou a obzvláště morfolinylovou skupinu. Příklady heteroarylových zbytků jsou pyrrolylová, furanylová, thienylová, pyrazolylová, imidazolylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová, isoxazolylová, thieno[2,3-d]pyrimidinylová, indolylová a pyridinylová skupina, jakož i jejich benzokondensovaná analoga. Všechny tyto zbytky se mohou vyskytovat substituované nebo nesubstituované.

Výrazy „alkylcykloalkylová skupina s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu“, „alkylcykloalkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu“, „alkylcykloalkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy

v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu“, „alkylcykloalkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu“, „alkylheterocyklylová skupina s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylheterocyklylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylheterocyklylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylheterocyklylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylarylová skupina s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylarylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu“, „alkylarylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu“ a „alkylarylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu“ značí pro účely předloženého vynálezu, že cykloalkylový, heterocyklylový, popřípadě arylový zbytek je vázaný přes alkylovou skupinu s 1 až 12, 1 až 6, 1 až 4, popřípadě 1 až 3 uhlíkovými atomy na sloučeninu, s ním substituovanou. Obzvláště výhodný příklad „alkylcykloalkylové skupiny“ je cyklopropylmethylový zbytek.

V souvislosti s „alkylovou“, „alkanylovou“, „alkenylovou“, „alkinylovou“ a „cykloalkylovou“ skupinou se rozumí pod pojmem „substituovaná“, pokud výraz není definován na jiném místě popisu, popřípadě v nárocích, ve smyslu předloženého vynálezu jednoduchá nebo vícenásobná substituce jednoho nebo více vodíkových atomů například fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, aminoskupinou, NH-alkylovou skupinou, NH-arylovou skupinou, NH-heterocyklylovou skupinou, NH-alkyl-arylovou skupinou, skupinou N-(alkyl)₂, N-(alkyl-aryl)₂, N-alkyl-N-aryl, nitroskupinou, hydroxyskupinou, O-alkylovou skupinou, S-alkylovou skupinou, O-arylovou skupinou, O-alkyl-O-alkylovou skupinou, C(=O)-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, C(=O)-arylovou skupinou, C(=O)-alkyl-arylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, C(=O)-heterocyklylovou skupinou, karboxyskupinou, CO₂-alkylovou skupinou, CO₂-alkyl-arylovou skupinou, skupinou C(=O)NH₂, C(=O)NH-alkylovou skupinou, C(=O)NH-arylo-

vou skupinou, $C(=O)NH$ -heterocyklylovou skupinou, skupinou $C(=O)N(alkyl)_2$, skupinou $C(=O)N(alkyl-aryl)_2$, cykloalkylovou skupinou, arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou nebo heterocyklylovou skupinou, přičemž pod vícenásobně substituovanými zbytky se rozumí takové zbytky, které jsou substituované buď na stejných nebo různých atomech vícekrát, například dvakrát nebo třikrát, například třikrát na stejném uhlíkovém atomu, jako je v případě trifluormethylové skupiny nebo skupiny $-CH_2CF_3$ nebo na různých místech, jako je v případě skupiny $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Vícenásobná substituce může být se stejnými nebo s různými substituenty. Obzvláště výhodně je pro účely předloženého vynálezu substituovaná alkylová skupina trifluormethylová skupina.

Se zřetelem na „arylovou“, „heterocyklylovou“, jakož i „heteroarylovou“ skupinu, se rozumí ve smyslu předloženého vynálezu „substituovaný“, jednoduchá nebo vícenásobná, například dvojnásobná, trojnásobná nebo čtářnásobná substituce jednoho nebo více vodíkových atomů kruhového systému vhodným substituentem. Pokud nejsou významy těchto vhodných substituentů v souvislosti s „arylovou“, „heterocyklylovou“ nebo „heteroarylovou“ skupinou definované na jiném místě popisu nebo v nárocích, jedná se o vhodnou substituci fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, aminoskupinou, NH -alkylovou skupinou, NH -arylovou skupinou, NH -alkyl-arylovou skupinou, NH -heterocyklylovou skupinou, skupinou $N-(alkyl)_2$, $N-(alkyl-aryl)_2$, nitroskupinou, skupinou SH , S -alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, O -alkylovou skupinou, O -cykloalkylovou skupinou, O -arylovou skupinou, O -alkyl-arylovou skupinou, O -heterocyklylovou skupinou, skupinou CHO , $C(=O)$ -alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, $C(=O)$ -arylovou skupinou, $C(=O)$ -alkyl-arylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, karboxyskupinou, CO_2 -alkylovou skupinou, CO_2 -alkyl-arylovou skupinou, skupinou $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ -alkylovou

skupinou, C(=O)NH-arylovou skupinou, C(=O)NH-heterocyklylovou skupinou, skupinou C(=O)N(alkyl)₂, skupinou SO₂NH₂, skupinou SO₃H, trifluormethylovou skupinou, difluormethylovou skupinou, fluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, fluormethoxyskupinou, skupinou SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, alkylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, arylovou skupinou a/nebo heterocyklylovou skupinou, na jednom nebo popřípadě různých atomech (příčemž jeden substituent může být popřípadě sám substituovaný). Vícenásobná substituce může být při tom se stejnými nebo s různými substituenty. Pro „arylovou skupinu“ a „heterocyklylovou skupinu“ jsou při tom obzvláště výhodné substituenty alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fluor, chlor, brom, jod, trifluormethylová skupina, O-alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, fenylová skupina, kyanoskupina a/nebo nitroskupina.

„Benzokondensovaný“ značí pro účely předloženého vynálezu to, že benzenový kruh je nakondensovaný na jiný cyklus.

Farmaceuticky použitelné, popřípadě fyziologicky přijatelné soli ve smyslu předloženého vynálezu jsou takové soli sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, které jsou při farmaceutické aplikaci, obzvláště při aplikaci u savců a/nebo lidí, fyziologicky přijatelné, to znamená, že nevyvolávají žádné (akutní) podstatné ovlivnění fyziologických funkcí daného druhu. Takovéto farmaceuticky použitelné (fyziologicky přijatelné) soli se mohou například tvořit s anorganickými nebo organickými kyselinami, nebo v případě, že sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou kyseliny, obzvláště karboxylové kyseliny, také s basemi.

Výhodně se farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I tvoří s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou

bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou uhličitou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinu šťavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou vinnou, kyselinou mandlovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou, kyselinou citronovou, kyselinou glutamovou nebo kyselinou asparagovou. Pokud se u sloučenin podle předloženého vynálezu jedná o kyseliny, například karboxylové kyseliny, mohou se farmaceuticky přijatelné soli vytvořit také reakcí s basemi, jako je například hydroxid sodný, hydrogenuhlíčan sodný nebo uhličitán sodný. U vytvořených solí se mimo jiné jedná o hydrochloridy, hydrobromidy, fosforečnany, uhličitany, hydrogenuhlíčitany, mravenčany, octany, šťavelany, jantarany, vínany, fumaráty, citráty a glutamáty, popřípadě o sodné soli. Rovněž výhodné jsou hydráty sloučenin podle předloženého vynálezu, které se mohou například získat krystalizací z vodných roztoků.

Pokud obsahují sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I alespoň jedno asymetrické centrum mohou se vyskytovat ve formě svých racemátů, ve formě čistých enantiomerů a/nebo (v případě více asymetrických center) diastereomerů nebo ve formě směsí těchto enantiomerů, popřípadě diastereomerů a sice jak v substanci, tak také jako farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin. Směsi se mohou vyskytovat v každém libovolném poměru stereoisomerů. Chirální sloučeniny obecného vzorce I se výhodně vyskytují jako enantiomerně čisté sloučeniny.

Výhodné substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu obecného vzorce I jsou takové, kde

R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými

atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu nebo NH-C(=O)- arylovou skupinu, přičemž alespoň jeden ze zbytků R_1 a R_2 neznačí vodíkový atom,

nebo

společně značí skupinu $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-(\text{CR}_6\text{R}_7)_n-\text{Y}-(\text{CR}_8\text{R}_9)_p-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_q$, přičemž m značí číslo 1, n značí číslo 0, p značí číslo 1 nebo 2 a q značí číslo 1 nebo 2, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(-\text{aryl})=\text{CH}-\text{CH}_2$;

R^3 značí skupinu SO_2R_{12} nebo COR_{13} ;

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinu C(=O)R_{14} ;

Y značí skupinu $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}$ nebo NR_{17} ;

R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$;

R^{13} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu nebo heterocyklylovou skupinu;

R^{14} značí skupinu OR^{20} ;

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu ;

R^{17} značí vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu $C(=O)R^{22}$;

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy ;

R^{20} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy ;

R^{22} značí arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu OR^{24} ; a

R^{24} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu .

Obzvláště výhodné substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu obecného vzorce I jsou takové, kde

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu nebo $NH-C(=O)$ -arylovou skupinu a

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylarylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu ;

příčemž zcela obzvláště výhodné jsou takové sloučeniny, kde

R^1 značí nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, N-alkyl-N-arylamínovou skupinou, N,N-dialkylaminovou skupinou, amidovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou a karboxybenzylovou skupinou substituovanou methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, 2-methylpropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou, 3-methylbutylovou nebo $CH_2-C(CH_3)=CH_2$ skupinu, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, skupinu $CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $CH(C(=O)OCH_2CH=CH_2CH=CH_2)-C(=O)O$ -terc.-butylovou skupinu, 2-kyanoethylovou skupinu, skupinu $CH_2-CH_2-NH-C(O)CH_3$, 2-(N-ethyl-N-(3-methylfenyl)amino)-ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylamino)-ethylovou skupinu, 2-($C(=O)-NH-(\beta$ -naftyl)-ethylovou skupinu, 1,2-(di-($C(=O)O$ -terc.-butyl)ethylovou skupinu, 3-(N-methyl-N-fenylamino)-propylovou skupinu, 1-($C(=O)O$ -benzyl)-3-methyl-butylovou skupinu, 1-($C(=O)$ -butyl)-3-methyl-butylovou skupinu, CH_2CO_2 ethylovou skupinu, CH_2-CH_2-O -fenylovou skupinu a skupinu $CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_3$; nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou, karboxybenzylovou skupinou, O-alkylovou skupinou nebo O-benzylovou skupinou substituovanou cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou a bicyklo[3.1.1]heptan-3-ylovou skupinu, obzvláště 2-fenylcyklopropylovou skupinu, 2-(O-benzyl)-cyklopentylovou skupinu, 2-(karboxyethyl)cyklohexylovou skupinu, 7,7-dimethyl-2-methylbicyklo[3.1.1]-heptan-3-ylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu nebo 7,7-dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-yl-methylovou skupinu;

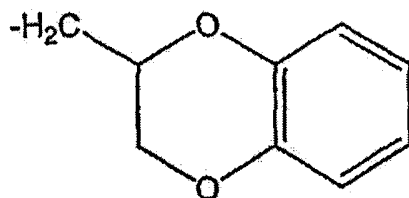
nesubstituovanou nebo fenoxyskupinou nebo skupinou $-\text{CH}_2-\text{P}(=\text{O})(\text{Oethyl})_2$ substituovanou fenylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu;

CH_2 -arylovou skupinu, CH_2-CH_2 -arylovou skupinu, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -arylovou skupinu, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{aryl})_2$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{alkyl})-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu a skupinu $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{aryl})_2$, přičemž arylová skupina je nesubstituovaná fenylová, 1-naftylová nebo 2-naftylová skupina nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylendioxyskupinou substituovaná fenylová skupina, obzvláště benzylová skupina, $-\text{CH}_2$ -naft-1-ylová skupina, 2-fluorbenzylová skupina, 3-fluorbenzylová skupina, 3-chlorbenzylová skupina, 3-methoxybenzylová skupina, 2-ethoxybenzylová skupina, 2,4-difluorbenzylová skupina, 3,5-dichlorbenzylová skupina, 3-fluor-5-trifluormethylbenzylová skupina, 3-fluor-4-trifluormethylbenzylová skupina, 2-chlor-6-fluorbenzylová skupina, 2,5-dimethoxybenzylová skupina, 2-chlor-6-methylbenzylová skupina, 3,4-dimethoxybenzylová skupina, 3,4-dioxymethylenbenzylová skupina, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -fenylová skupina, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(4-\text{CH}_3\text{-fenyl})$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(4\text{-nitrofenyl})$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(2,3\text{-dioxyethylenfenyl})$, CH_2-CH_2 -fenylová skupina, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3\text{-fluorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-fluorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3,4\text{-dichlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3\text{-methoxyfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(2,5\text{-dimethoxyfenyl})$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-terc.-butyl})-\text{CH}_2$ -fenylová skupina, skupina $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-methyl})-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{fenyl})_2$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$ a skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{-fenyl}$;

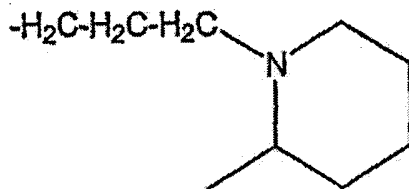
nesubstituovaný nebo arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou nebo karboxyethylovou skupinou substituovaný pyrrolidin nebo piperidin,

obzvláště pyrrolidin-3-yl, N-(4-trifluorbenzyl)-pyrrolidin-3-yl, -(3-methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(CH₂-(β-naftyl)-pyrrolidin-3-yl nebo N-(karboxyethyl)-piperidin 4-yl;

nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, arylovou skupinou, nebo alkylarylovou skupinou substituovanou (CH₂)₁₋₃-heterocyklylovou skupinu, přičemž heterocyklyl značí furanylovou, benzofuranylovou, 1,4-dioxanylovou, benzo-1,4-dioxanylovou, thienylovou, pyridinylovou, pyrrolidinylovou, 1H-indolylovou, imidazolylovou, piperidinylovou nebo tetrahydrofuranylovou skupinu, obzvláště CH₂-furan-2-ylovou, 5-methylfuran-2-ylovou, CH₂-benzofuran-2-ylovou skupinu



CH₂-thien-2-ylovou, CH₂-pyridin-3-ylovou, CH₂-pyridin-4-ylovou, CH₂-CH₂-pyridin-2-ylovou, CH₂-CH₂-(1H-indol-3-ylovou), CH₂-CH₂-(1H-indol-3-ylovou), CH₂-CH₂-pyrrolidin-1-ylovou, CH₂-(N-2,6-dichlorbenzylpyrrolidin-3-ylovou), CH₂-CH₂-(N-methyl-pyrrolidin-2-ylovou), -(CH₂)₃-imidazol-1-ylovou, CH₂-(tetrahydrofuran-2-ylovou) skupinu nebo skupinu



nebo skupinu CH(CO₂-methyl)-CH₂-(1H-indol-3-yl) nebo NH-(C=O)-(4-diethylaminofenyl) a

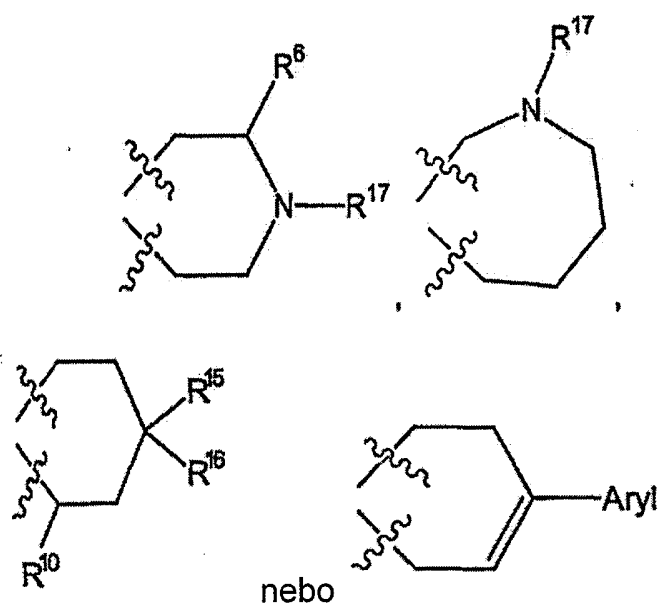
R² značí vodíkový atom;

nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, nebo kyanoskupinou substituovanou nethylovou nebo ethylovou skupinu nebo skupinu $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, obzvláště methylovou, ethylovou nebo 2-kyanoethylovou skupinu nebo skupinu $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$;

nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, jodem, kyanoskupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou substituovanou benzylovou nebo fenylethylovou skupinu, obzvláště benzylovou, 4-fluorbenzylovou, 2-chlor-6-fluorbenzylovou, 2,5-dimethoxybenzylovou nebo fenylethylovou skupinu ; nebo

CH_2 -furacylovou skupinu, obzvláště CH_2 -furan-2-ylovou skupinu, CH_2 -benzofuranylovou skupinu, obzvláště CH_2 -benzofuran-2-ylovou skupinu, CH_2 -pyridinylovou skupinu, obzvláště CH_2 -pyridin-3-ylovou skupinu, CH_2 -tetrahydrofuracylovou skupinu, obzvláště CH_2 -tetrahydrofuran-2-ylovou skupinu a $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyridinylovou skupinu, obzvláště $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyridin-2-ylovou skupinu.

Další skupina výhodných sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I je vytvořena z takových, které se vyznačují tím, že R^1 a R^2 značí společně skupiny



přičemž Aryl značí fenylovou skupinu nebo fluorem, chlorem, bromem nebo jodem substituovanou fenylovou skupinu, obzvláště 4-fluorfenylovou skupinu;

R⁶ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu;

R¹⁰ značí vodíkový atom nebo C(=O)Ometylovou, C(=O)Oethylovou, C(=O)O-n-propylovou, C(=O)O-iso-propylovou, C(=O)O-n-butylovou nebo C(=O)O-terc.-butylovou skupinu;

R¹⁵ značí vodíkový atom nebo CH₂-arylovou skupinu;

R¹⁶ značí vodíkový atom ;

R¹⁷ značí vodíkový atom ;

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště cykloheptylovou skupinu ;

arylovou skupinu, obzvláště nesubstituovanou nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, nebo trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou nebo terc.-butoxyskupinou substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu ;

((CH₂)₁₋₃-alkyl)-arylovou nebo CH(CH₃)-arylovou skupinu, přičemž aryl značí nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou nebo alkoxyskupinou substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu ; nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou nebo alkoxyskupinou

substituovanou pyridinylovou, pyrazinylovou nebo thieno[2,3-d]pyrimidin-
 ylovou skupinu ; nebo
 skupinu $C(=O)R^{22}$; a

R^{22} značí fenylovou skupinu, alkoxy-substituovanou fenylovou skupinu,
 O-methylovou, O-ethylovou, O-n-propylovou, O-isopropylovou, O-n-bu-
 tylovou, O-terc.-butylovou a O-benzylovou skupinu, nesubstituovanou
 benzylovou skupinu, fluorem substituovanou benzylovou skupinu,
 nesubstituovanou pyrazinylovou skupinu nebo alkylovou skupinou
 substituovanou pyrazinylovou skupinu ;

přičemž z těchto sloučenin jsou zcela obzvláště výhodné takové
 sloučeniny, ve kterých

R^6 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu ;

R^{10} značí vodíkový atom nebo $C(=O)O$ ethylovou skupinu ;

R^{15} značí vodíkový atom nebo benzylovou skupinu ;

R^{16} značí vodíkový atom ; a

R^{17} značí vodíkový atom ;

cykloheptylovou skupinu ;

fenylovou, 2-methylfenylovou, 3-methylfenylovou, 2,4-dimethylfenylo-
 vou, 2-ethylfenylovou, 3-trifluormethylovou, 4-fluorfenylovou, 4-
 chlorenylovou, 2-methoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou a 3-chlor-
 -6-methylfenylovou skupinu ;

benzylovou, CH_2 -(4-terc.-butylfenylovou), CH_2 -(β -naftylovou), $CH(CH_3)$ -
 fenylovou a $(CH_2)_3$ -fenylovou skupinu ;

pyridin-2-ylovou, (4-trifluormethyl)-pyridin-2-ylovou a thieno[2,3-d]pyrimi-
 din-4-ylovou skupinu ; nebo

$C(=O)$ -(4-methoxyfenylovou), $C(=O)$ -benzylovou, $C(=O)-CH_2$ -(3,4-di-
 fluorfenylovou), $C(=O)$ -(2-methylpyrazin-5-ylovou), $C(=O)O$ -terc.-buty-
 lovou nebo O-benzylovou skupinu.

Dále je výhodné, že když ve sloučeninách obecného vzorce I podle předloženého vynálezu R^3 značí skupinu SO_2R^{12} , R^{12} značí methylovou, ethylovou, n-propylovou ebo isopropylovou skupinu, obzvláště n-propylovou skupinu ;

7,7-dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-yl-methylovou skupinu ;

fenylovou skupinu nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou nebo terc.-butylovou skupinou,

trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou, terc.-butoxyskupinou, skupinou OCF_3 nebo CO_2 -methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, obzvláště 4-methylfenylovou, 3-trifluormethylfenylovou, 4-fluorfenylovou, 2-chlorfenylovou, 3-chlorfenylovou, 4-chlorfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-trifluormethoxyfenylovou, 4-nitrofenylovou, 2- CO_2 methyl-fenylovou, 2,5-dichlorfenylovou, 3-fluor-6-methylfenylovou, 3-brom-6-methoxyfenylovou, 2-methyl-5-nitrofenylovou nebo 2,4,6-trimethylfenylovou skupinu ;

benzylovou skupinu nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou nebo trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou nebo terc.-butoxyskupinou nebo skupinou OCF_3 substituovanou benzylovou skupinu ;

nesubstituovanou nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou a trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou a n-butoxyskupinou substituovanou furanylovou nebo thienylovou skupinu, obzvláště thien-2-ylovou nebo 5-chlorthien-2-ylovou skupinu;

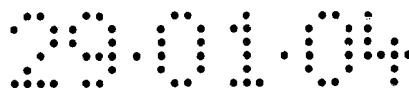
nebo skupinu $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$; a

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, methylovou nebo ethylovou skupinu.

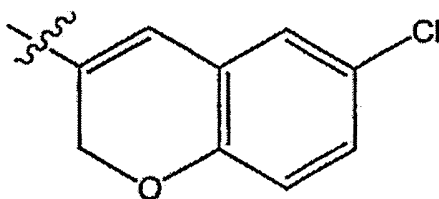
Dále je výhodné, že když ve sloučeninách obecného vzorce I podle předloženého vynálezu R^3 značí skupinu COR^{13} ,

R^{13} značí nesubstituovanou nebo O-methylovou, O-ethylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, O-benzylovou skupinou, O-fenylovou skupinou, přičemž fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný fluorem, chlorem, bromem, jodem nebo kyanoskupinou, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -methylovou skupinou nebo $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -ethylovou skupinou substituovanou methylovou, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ methylovou, n-propylovou, iso-propylovou, 2-methylpropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou nebo 3-methylbutylovou skupinu, obzvláště methylovou, ethylovou, n-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-fenylovou}$ skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, skupinu $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-benzylovou}$ skupinu, $\text{CH}_2\text{-O-(3-chlorfenylovou)}$ skupinu, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-fenylovou}$ skupinu nebo skupinu $\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{methyl})\text{CH}_3$;
cyklopropylovou, 2-fenylcyklopropylovou nebo 1-adamantylovou skupinu;

nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, fenylovou, methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou nebo trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou, terc.-butoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, difluormethoxyskupinou nebo fluormethoxyskupinou, skupinou SCF_3 , SCHF_2 , SCH_2F , SCH_3 ,



$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ fenylovou skupinou nebo skupinou $-\text{N}(\text{CH}_3)$ substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu, obzvláště 4-fluorfenylovou, 2-chlorfenylovou, 3-chlorfenylovou, 4-bromfenylovou, 4-fenylfenylovou (4-bifenylovou), 4-ethylfenylovou, 4-methylfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 2-ethoxyfenylovou, 4-terc.-butylovou, 3- OCF_3 -fenylovou, 4- OCF_3 -fenylovou, 4- SCF_3 -fenylovou, 3- CSF_2 -fenylovou, 2- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ fenylovou, 3-dimethylaminofenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3-chlor-2-fluorfenylovou, 4-trifluormethyl-3-fluorfenylovou, 3-trifluormethyl-6-fluorfenylovou, 4-brom-3-methylfenylovou, 2-chlor-4-nitrofenylovou, 2,3,4,5,6-pentafluorfenylovou, 2,6-difluor-3-methylfenylovou, 2,3-difluor-4-methylfenylovou, 2-chlor-5-methyl-6-fluorfenylovou, 1-naftylovou nebo 2-naftylovou skupinu ;
 nesubstituovanou nebo substituovanou alkylarylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alyklu, obzvláště benzylovou, fenylethylovou, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenylovou, $\text{CH}(\text{NH}-\text{SO}_2\text{-/4-methylfenyl})-\text{CH}_2$ -fenylovou skupinu, $\text{CH}=\text{CH}$ -fenylovou skupinu nebo $\text{CH}=\text{CH}$ -(3-trifluorfenylovou skupinu ; nebo
 nesubstituovanou nebo alkyl-substituovanou furanylovou nebo benzo-furanylovou skupinu, nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, arylovou skupinou, O-fenylovou skupinou, chlorem, S-methylovou skupinou nebo S-ethylovou skupinou substituovanou thienylovou, pyridinylovou, pyrazolylovou, benzodihydropyranylovou nebo isooxazolylovou skupinu, obzvláště 1,5-dimethylfuran-3-ylovou, 2-methyl-5-terc.-butyl-furan-3-ylovou, 3-chlorthien-2-ylovou, 1-(4-chlorfenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-ylovou nebo 1-methyl-3-terc.-butyl-pyrazol-5-ylovou skupinu, slupinu



pyridin-4-ylovou, methylpyridin-3-ylovou, 2-ethylthiopyridin-3-ylovou, 2-penoxypyridin-3-ylovou, 2-chlorpyridin-3-ylovou, 5-methyl-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol-4-ylovou nebo 5-methyl-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)-isoxazol-4-ylovou skupinu.

Zvolené a obzvláště výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I jsou :

- methylester kyseliny 3-(1H-indol-3-yl)-2-[[8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-amino]-propionové
- diethylester kyseliny {4-[(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-amino]-benzyl}-fosfonové
- (4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofene-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-methanon
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- fenethylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (1-fenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- [2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- N'-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-hydrazid kyseliny 4-diethylamino-benzoové

- (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenethylamid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-benzensulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-acetyl-amino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-fenoxy-fenyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-fenyl-1-{4-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone

- [1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-otolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- benzyl-(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(1-fenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(2,4-dimethyl-fenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- (pyridin-3-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- benzhydryl-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny [(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-octové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(4-chloro-fenyl)-piperazin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2,5-difluoro-benzylamid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-naftalen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-ethoxy-benzylamid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 1-allylester-4-terc-butylester kyseliny 2-{[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-jantarové
- naftalen-2-ylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- ethylester kyseliny 4-[[8-(2-fenyl-cyklopropanekarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- 3,5-dichloro-benzylamid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- dimethylamid kyseliny 3-(4-naftalen-2-ylmethyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethylester kyseliny 3-[[8-(7,7-dimethyl-2-oxo-byciklo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3,4-dimethoxy-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon

- dimethylamid kyseliny 3-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[(8-butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-piperidine-1-karboxylové
- (2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-karbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 2,4-difluoro-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(3-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,2-difenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- dimethylamid kyseliny 3-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(3,5-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- fenylamid kyseliny 8-butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklooctylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [3-(methyl-fenyl-amino)-propyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-{[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluoro-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3,4-difluoro-fenyl)-1-{4-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanon
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[2-(3-chloro-fenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (2-kyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(pyridine-4-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethyl-(2-methyl-allyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(2-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-fenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny {[8-(3-chloro-thiofen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
- methylester kyseliny 4-oxo-4-{3-[(thiofen-2-ylmethyl)-karbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl}-máselné

- benzylamid kyseliny 8-(2-ethylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-{[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- -[2-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(2-methylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (naftalen-1-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- [2-(4-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-chloro-benzylamid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-otolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methylester kyseliny 2-(3-isobutylcarbamoyle-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonyl)-benzoové
- terc-butylester kyseliny 2-[(8-dimethylsulfamoyle-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-3-fenyl-propionové
- [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-imidazol-1-yl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylester kyseliny 4-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazine-1-karboxylové

- dimethylamid kyseliny 3-(4-cykloheptyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- terc-butylester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-pentanové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- terc-butylester kyseliny 2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-4-methyl-pentanové
- ethylester kyseliny 3-[[8-(6-chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-fenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 1-[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-difluoro-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethyfsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-methoxy-benzylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-fenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-[2-(3-Chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,6-difluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenylamid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(5-bromo-2-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3-benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethylester kyseliny octové

- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(naftalenkarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 1-[8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(3-difluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- (pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3-cyklopentylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-karbonyl)-benzyl ester kyseliny benzoové

- dimethylamid kyseliny 3-[4-(4-terc-butyl-benzyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethylester kyseliny {[8-(2-ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
- -(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(naftalen-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-fenyl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethyl ester 1-[8-(4-terc-butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- [2-(3-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-Fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2,6-dichloro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methylester kyseliny 3-(4-chloro-fenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}propionové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

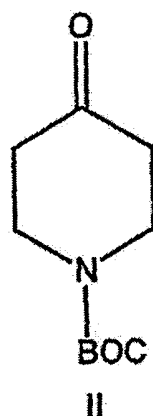
- (2-fenoxy-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(naftalen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-fenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(4-nitro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- terc-butyl ester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]pentanové
- [4-(4-fluoro-fenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- [2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- benzylamid kyseliny 8-(2,5-dimethyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny R,R-8-(5-chlor-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové;

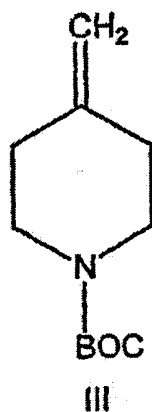
jakož i jejich hydrochloridy.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby derivátů 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I . Tento způsob se vyznačuje tím, že se

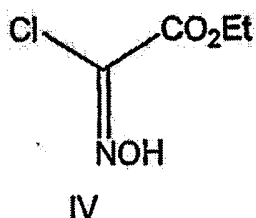
a) sloučenina obecného vzorce II



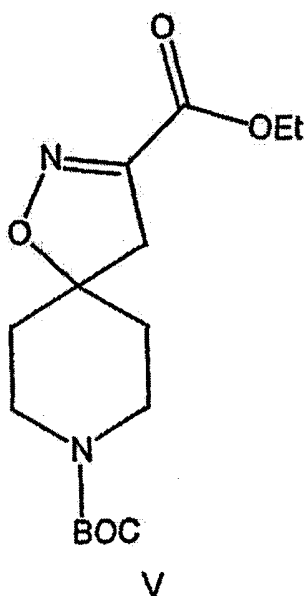
která je komerčně dostupná nebo je jednoduchým způsobem získatelná z piperidin-4-onu a činidla zavádějícího skupinu BOC, nechá reagovat s methylačním činidlem, výhodně s $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, za přítomnosti terc.-butylátu draselného v tetrahydrofuranu, na sloučeninu obecného vzorce III



b) sloučenina vzorce III se podrobí reakci s ethylchloroximidoacetátem vzorce IV

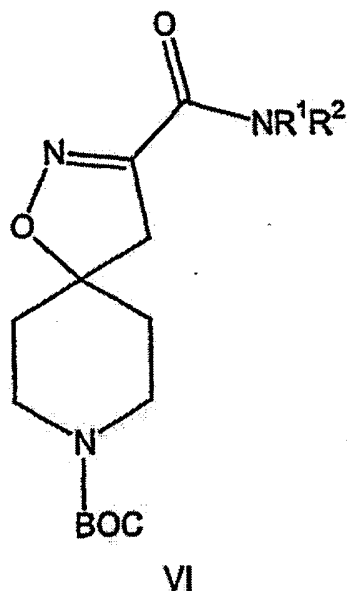


za přítomnosti base, výhodně hydrogenuhličitanu sodného nebo hydroxidu lithného, výhodně v organickém rozpouštědle, obzvláště methyllalkoholu, dichlormethanu nebo tetrahydrofuranu, za tvorby derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-enu vzorce V

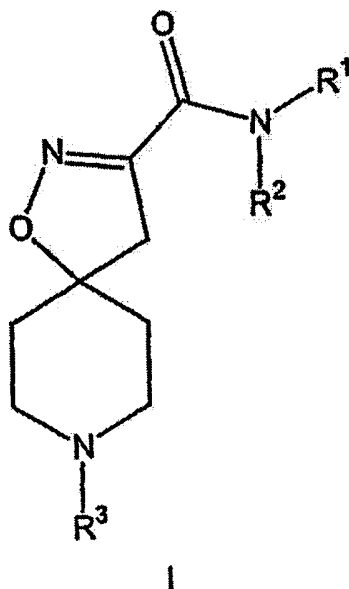


c) sloučenina vzorce V se nechá reagovat buď přímo nebo po předchozím zmýdelnění ethylesterové funkce karboxylové kyseliny

sloučeniny vzorce V a popřípadě za aktivace takto vytvořené funkce karboxylové kyseliny, s aminem obecného vzorce NHR^1R^2 , přičemž R^1 a R^2 jsou definované výše, na derivát 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce VI



d) odstraněním ochranné skupiny BOC ze sloučeniny obecného vzorce VI se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $\text{R}^3 = \text{H}$;

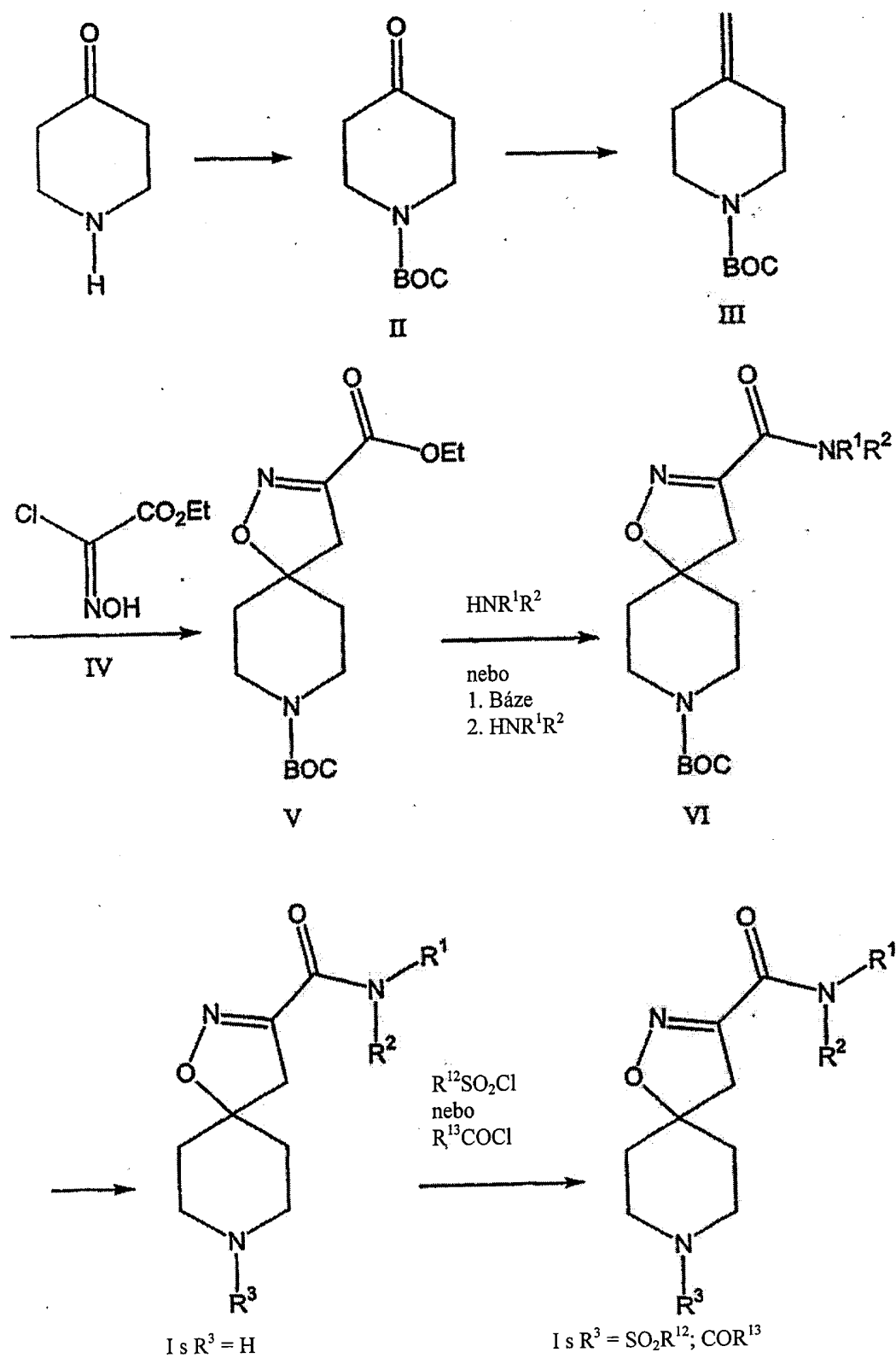


a

e) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $\text{R}^3 = \text{H}$, přemění pomocí chloridu kyseliny vzorce $\text{R}^{12}\text{SO}_2\text{Cl}$ na sloučeninu

obecného vzorce I , ve kterém $R^3 = SO_2R^{12}$, přičemž R^{12} je definovaný výše, nebo pomocí chloridu karboxylové kyseliny vzorce $R^{13}COCl$ na sloučeninu obecného vzorce I , kde $R^3 = COR^{13}$, přičemž R^{13} je definovaný výše.

Při tom probíhá zavedení ochranné skupiny BOC (BOC = terc.-butoxy-karbonyl) před krokem a) , jakož i tvorba exo-methylenové skupiny v kroku a) a 1,3-dipolární cykloadice v kroku b) způsobu podle předloženého vynálezu analogicky jako je uvedeno ve z literatury známém předpisu podle WO 97/33887, str. 78 až 82. Následující reakční kroky c), d) a popřípadě e) - vycházející ze spiroesteru vzorce V za tvorby amidu pomocí reakce s primárním nebo sekundárním aminem (c)) (popřípadě po předchozím štěpení ethylesteru a případně za aktivace volné funkce karboxylové kyseliny, například pomocí dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) , 1-hydroxybenzotriazolu a triethyl-aminu , popřípadě N-methylmorfolinu a Castro-reagenz (BOP-reanenz), například v dimethylformamidu) , odstranění BOC-ochranné skupiny z amidu vzorce VI (d)) a za případně následující reakce s chloridy kyselin nebo chloridy sulfonových kyselin (e)) - se provádí pomocí pro odborníky známých metod, jak je uvedeno například v „Peptide Chemistry“, M. Bodansky, Springer - Verlag, 1993. Následující reakční schema shrnuje sekvenci syntesy podle předloženého vynálezu.



Sloučeniny a reagenty, použité při způsobu podle předloženého vynálezu, pokud nejsou komerčně dostupné, jsou dostupné pomocí metod, pro odborníky známých ze stavu techniky.

Deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle předloženého vynálezu jsou toxikologicky neškodné, takže jsou vhodné jako farmaceutické účinné látky.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je jednoho derivátu 1-oxa-2,8-di-aza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu tedy také léčivo, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát 1-oxa-2,8-diaza-spiro-[4.5]dec-2-enu, který se vyskytuje jako výše definovaný obecný vzorec I ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Léčiva podle předloženého vynálezu se mohou aplikovat jako kapalné lékové formy ve formě injekčních roztoků, kapek nebo šťáv, jako polopevné lékové formy ve formě granulátů, tablet, pelet, náplastí, kapslí nebo aerosolů a obsahují vedle alespoň jednoho derivátu 1-oxa-2,8-di-aza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu vždy podle galenické formy popřípadě nosné materiály, plnidla, rozpouštědla, zředovací prostředky, barviva a/nebo pojiva. Volba pomocných látek, jakož i jejich použitá množství závisí na tom, zda se má léčivo aplikovat orálně, perorálně, parenterálně, intravenosně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranasálně,

buccálně, rektálně nebo místně, například na infekce na kůži, sliznice a na oči. Pro orální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, tablet, šťáv a sirupů, pro parenterální, topickou a inhalativní aplikaci jsou vhodné roztoky, suspence, lehce rekonstituovatelné suché přípravky, jakož i spreje. Deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle předloženého vynálezu v depotu v rozpuštěné formě nebo v náplasti, popřípadě za přídavku prostředků podporujících penetraci kůží, jsou vhodné perkutánní aplikační přípravky. Orálně nebo perkutánně použitelné formy přípravků mohou substituované tetrahydrochinolinové deriváty podle předloženého vynálezu uvolňovat protrahovaně. Množství účinné látky, aplikované na pacienta, kolísá v závislosti na hmotnosti pacienta, na druhu aplikace, indikaci a tíži onemocnění. Obvykle se aplikuje 2 až 500 mg/kg alespoň jednoho derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu.

Výhodně se deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle předloženého vynálezu používají pro ošetření bolesti, obzvláště chronických a neuropatických bolestí, ale také při migrénách, takže dalším předmětem předloženého vynálezu je použití alespoň jednoho derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, také ve formě jejich racemátů; enantiomerů, diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivých enantiomerů nebo diastereomerů ; jejich basí a/nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, obzvláště hydrochloridových solí, pro výrobu léčiv pro ošetření bolestí obzvláště, obzvláště neuropatických a/nebo chronických bolestí, a/nebo pro ošetření a/nebo profylaxi migrén.

Překvapivě se ukázalo, že deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu jsou také velmi vhodné

pro další indikace, obzvláště pro ošetření močové inkontinence, dráždivého svědění, tinnitus aurium a/nebo diarrhoe. Dalším předmětem předložené přihlášky je tedy použití alespoň jednoho derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, také ve formě jejich racemátů ; enantiomerů, diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivých enantiomerů nebo diastereomerů ; jejich basí a/nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, obzvláště hydrochloridových solí, pro výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi močové inkontinence a/nebo dráždivého svědění a/nebo tinnitus aurium a/nebo diarrhoe.

Z afinity k BTX-vazebným místům vyplývají další oblasti terapeutického použití, takže substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu ve formě jejich racemátů, jejich čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi ; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, nacházejí použití pro výrobu léčiv pro anesthesi, obzvláště lokální anesthesi, a/nebo pro ošetření a/nebo profylaxi arythmií a/nebo emesis a/nebo kardiovaskulárních onemocnění a/nebo cerebrálních ischemií a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo závislosti na drogách a/nebo závislosti na medikamentech a/nebo zánětů a/nebo vertigo a/nebo jako nootropika (neurotopika) a/nebo svalová relaxans.

Dále vyplývají z afinity na NMDA-receptory další oblasti použití, neboť NMDA-antagonisty mají jak známo mimo jiné neuroprotektivní účinek a mohou se proto dobře použít při onemocněních, vyskytujících se při

degeneraci a poškození nervů, jako je Parkinsonova a Huntingtonova nemoc a podobně. Jako další indikace NMDA-antagonistů podle předloženého vynálezu je možno uvést epilepsii, glaukom, osteoporosu, ototoxicitu, projevy odpírání, související se zneužíváním alkoholu a/nebo drog, případy mrtvice, jakož i s tím související cerebrální ischemie, cerebrální infarkty, mozkové edémy, hypoxie, anoxie, jakož i použití pro anxiolysu a v anesthesii. Dalším předmětem předloženého vynálezu tedy je použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, také ve formě svých racemátů ; enantiomerů a diastereomerů, obzvláště směsí jejich enantiomerů nebo diastereomerů nebo jednotlivých enantiomerů nebo diastereomerů ; jejich basí a/nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, obzvláště hydrochloridových solí, pro výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi epilepsie, Parkinsonovy nemoci, Huntingtonovy nemoci, glaukomu, ototoxicity, projevy odpírání při zneužívání alkoholu a/nebo drog, případů mrtvice, cerebrálních ischemií, cerebrálních infarktů, mozkových edemů, hypoxie, anoxie a/nebo pro anxiolysu a/nebo anesthesii.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se váží kromě toho také účinně na α_{2A} -receptor, popřípadě se také jeví jako NA-Uptake/5HT-Uptake-inhibitor. Proto je dalším předmětem předloženého vynálezu použití substituovaných derivátů 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu ve formě jejich racemátů, jejich čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi ; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů , pro

výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi inflammatorických a/nebo alergických reakcí a/nebo gastritidy, a/nebo ulcera a/nebo depresí a/nebo stavů šoku a/nebo narkolepsie a/nebo epilepsie a/nebo nadváhy a/nebo astma a/nebo glaukomu a/nebo hyperkinetického syndromu ; poruch motoriky a/nebo bulimie, a/nebo anorexie, a/nebo katalepsie a/nebo pro anxiolysu a/nebo pro zvýšení vigilance a/nebo libida ; bipolárních poruch a/nebo postmenopausálních návalů horkosti a/nebo amyotropické laterální sklerosy (ALS) a/nebo reflex-sympathetické dystrofie (RSD) a/nebo spastického ochrnutí a/nebo Restless Leg syndromu a/nebo získaného nystagmu a/nebo sklerosy multiplex a/nebo Parkinsonovy choroby a/nebo Alzheimerovy choroby a/nebo Huntingtonovy choroby.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob ošetření nehumáních savců nebo lidí, kteří potřebují ošetření medicínsky relevantních symptomů, aplikací terapeuticky účinné dávky substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2 enu obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, také ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi ; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů ; nebo léčiva podle předloženého vynálezu. Vynález se týká obzvláště odpovídajícího způsobu ošetření bolestí, obzvláště neuropatických bolestí a/nebo chronických bolestí a/nebo migrén a/nebo močové inkontinence, a/nebo dráždivého svědění a/nebo tinnitus aurium a/nebo diarrhoe a/nebo arytmií a/nebo emesis a/nebo kardiovaskulárních onemocnění a/nebo cerebrálních ischemií a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo závislosti na drogách a/nebo závislosti na

medikamentech a/nebo zánětů a/nebo vertigo a/nebo inflammatorických reakcí a/nebo alergických reakcí a/nebo gastritis a/nebo ulcera a/nebo depresí a/nebo stavů šoku a/nebo narkolepsie a/nebo epilepsie a/nebo nadváhy a/nebo astma a/nebo glaukomu a/nebo hyperkinetického syndromu a/nebo poruch motoriky a/nebo bulimie, a/nebo anorexie, a/nebo katalepsie a/nebo pro anxiolysu a/nebo pro zvýšení vigliance a/nebo libida a/nebo profylaxi bipolárních poruch a/nebo postmenopausálních návalů horkosti a/nebo amyotropické laterální sklerosy (ALS) a/nebo reflex-sympathetické dystrofie (RSD) a/nebo spastického ochrnutí a/nebo Restless Leg syndromu a/nebo získaného nystagmu a/nebo sklerosy multiplex a/nebo Parkinsonovy choroby a/nebo Alzheimerovy choroby a/nebo Huntingtonovy choroby.

V následujícím je vynález dále objasněn pomocí příkladů provedení, bez toho, že by byl na ně omezen.

Příklady provedení vynálezu

Používané chemikálie a rozpouštědla byly komerčně získané od některého z následujících poskytovatelů : Acros, Geel ; Avocado, Port of Hezsham ; Aldrich, Deisenhofen ; Fluka, Seelze ; Lancaster, Mülheim ; Maybridge, Tintagel ; Merck, Darmstadt ; Sigma, Deisenhofen ; TCI, Japan ; nebo se vyrobí pomocí všeobecných postupů, známých ze stavu techniky.

Zkoušky za použití chromatografie na tenké vrstvě se provádějí pomocí hotových desek HPTLC, Kieselgel 60 F 254 firmy E. Merck, Darmstadt.

Každý vzorek byl analysován pomocí ESI-MS a/nebo NMR. Hmotové spektrometrické zkoušky (ESI-MS) se prováděly pomocí hmotového spektrometru firmy Finnegan, LCQ Classic. Zkoušky ¹H-NMR sloučenin

podle předloženého vynálezu byly prováděny pomocí NMR-přístroje 300 MHz DPX Advance firmy Bruker.

Výroba substituovaných derivátů 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle předloženého vynálezu

Terc.-butylester kyseliny 4-methylen-piperidin-1-karboxylové

K suspensi 5,34 g (15 mmol) methyltrifenyfosfoniumbromidu v 50 ml diethyletheru se za míchání při teplotě 0 °C (ledová lázeň) přidá 1,6 g (14 mmol) terc.-butylátu draselného. Po míchání po dobu 15 minut se pomalu přidá roztok 2,00 g (10 mmol) 1-Boc-4-piperidonu (Merck KGaA) v 15 ml diethyletheru, načež se suspence míchá dalších 30 minut při teplotě 0 °C. Po přidavku 60 ml 10% vodného roztoku chloridu amonného se organická fáze oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se zbaví rozpouštědla. Po chromatografii na silikagelu (hexan . ethylacetát = 5 . 1) se získá 1,71 g (89 %) terc.-butylesteru kyseliny 4-methylen-piperidin-1-karboxylové ve formě bezbarvé kapaliny.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO / TMS_{ext.}) : δ = 1,47 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,16 - 2,19 ppm (m, 4H, CH₂) ; 3,40 - 3,44 ppm (m, 4H, CH₂) ; 4,74 (s, 2H, C=CH₂).

8-terc.-butylester-3-ethylester kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové

Ke směsi 0,50 g (2,6 mmol) terc.-butylesteru kyseliny 4-methylen-piperidin-1-karboxylové a 0,60 g (3,9 mmol) ethylesteru kyseliny 2-chlor-2-hydroxyiminooctové v 10 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C (ledová lázeň) pomalu přidá 0,55 ml (3,9 mmol) předem čerstvě destilovaného

triethylaminu. Po míchání po dobu 12 h při teplotě místnosti se při teplotě 0 °C přidá 0,79 g (5,1 mmol) ethylesteru kyseliny 2-chlor-2-hydroxyiminooctové a 0,72 ml (5,1 mmol) triethylaminu a znovu se nechá míchat po dobu 24 h . Po promytí 10% vodnou kyselinou citronovou a nasyceným roztokem chloridu sodného se získá po usušení organické fáze (síran hořečnatý) a odstranění rozpouštědla ve vakuu žlutá olejovitá látka. Po sloupcové chromatografii na silikagelu (hexan : diethylether = 4 : 1) se získá 320 mg (39 %) 8-terc.-butylesteru-3-ethylesteru kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové ve formě lehce žlutavě zbarvené olejovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,37$ ppm (t, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3) ; $1,46$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; $1,67 - 1,75$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $1,85 - 1,92$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $2,96$ ppm (s, 2H, CH_2) ; $3,39 - 3,49$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $3,60 - 3,70$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $4,35$ (q, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2).

8-terc.-butylester kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové

Směs 320 mg (1 mmol) terc.-butylesteru-3-ethylesteru kyseliny 4-methylen-piperidin-1-karboxylové ve 2 ml methylalkoholu a 70 mg (1,5 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného v 1,3 ml vody se míchá po dobu 1,5 h při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se získaný zbytek vyjme do vody a ethylesteru kyseliny octové a rozdělí se, přičemž se vodná fáze okyslí kyselinou citronovou na $\text{pH} = 4$. Organická fáze se usuší (síran hořečnatý) a ve vakuu se zbaví rozpouštědla. Získá se takto 280 mg (98 %) volné kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,47$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; $1,73 - 1,78$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $1,88 - 1,93$ ppm (m, 2H, CH_2) ; $2,97$ ppm

(s, 2H, CH₂) ; 3,39 - 3,48 ppm (m, 2H, CH₂) ; 3,65 - 3,74 ppm (m, 2H, CH₂) ; 9,35 (s, 1H, COOH).

Všeobecný předpis pro reakci 8-terc.-butylesteru kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové s primárními nebo sekundárními aminy

Směs 1 ekvivalentu 8-terc.-butylesteru kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové, 1 ekvivalent odpovídajícího aminu, 2,7 ekvivalentů N-methylmorfolinu a 1,8 ekvivalentů Castro-Reagens (BOP-reagens) v DMF se míchá po dobu 12 h při teplotě místnosti. Po odstranění DMF ve vakuu se získaný zbytek smísí s vodou a ethylesterem kyseliny octové a oddělí se. Organická fáze se promyje vodou, 10% roztokem kyseliny citronové, nasyceným roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí síranu hořečnatého a ve vakuu se zbaví rozpouštědla. Po sloupcové chromatografii (silikagel, diethylether : hexan = 10 : 1) se získají odpovídající produkty kopulace.

V některých případech se provádí kopulace s DCC (1 ekvivalent), 1-hydroxybenzotriazolem (1 ekvivalent) a triethylaminem (1 ekvivalent) v DMF při teplotě 0 °C . Po 1 h při teplotě 0 °C se nechá směs zahřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 12 h . Potom se přefiltruje a filtrát se rozdělí mezi vodný nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a diethylether. Organická fáze se promyje 10% kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se (síran hořečnatý) a ve vakuu se zbaví rozpouštědla. Po sloupcové chromatografii (silikagel, diethylether : hexan = 10 : 1) se získají odpovídající produkty kopulace.

Terc.-butylester kyseliny -benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-
-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové

Analogicky jako je popsáno ve výše uvedeném všeobecném předpisu (s Castro-Reagenz) se získá 250 mg (56 %) terc.-butylesteru kyseliny 3-benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové ve formě bezbarvé pevné látky ze 340 mg (1,2 mmol) 8-terc.-butylesteru 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové a ze 130 mg (1,2 mmol) benzylaminu.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,46$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,63 - 1,70 ppm (m, 2H, CH_2) ; 1,79 - 1,89 ppm (m, 2H, CH_2) ; 2,98 ppm (s, 2H, CH_2) ; 3,35 - 3,45 ppm (m, 2H, CH_2) ; 3,55 - 3,65 ppm (m, 2H, CH_2) ; 4,51 ppm (d, $J = 6$ Hz, 2H, N-CH_2) ; 7,15 - 7,20 ppm (m, 1H, NH) ; 7,26 - 7,33 ppm (m, 5 H, aryl-H).

Terc.-butylester kyseliny R,R-3-(2-benzyloxy-cyklopentylkarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové

Analogicky jako je popsáno ve výše uvedeném všeobecném předpisu (s DCC) se získá 700 mg (55 %) terc.-butylesteru kyseliny R,R-3-(2-benzyloxy-cyklopentylkarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové ve formě bezbarvé pevné látky z 800 mg (2,8 mmol) 8-terc.-butylesteru 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dikarboxylové a z 540 mg (2,8 mmol) R,R-2-benzyloxycyklopentylaminu.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,46$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,60 - 2,00 ppm (m, 9H, CH_2) ; 2,15 - 2,30 ppm (m, 1H, CH_2) ; 2,99 ppm (s, 2H, CH_2) ; 3,40 - 3,50 ppm (m, 2H, CH_2) ; 3,59 - 3,65 ppm (m, 2H, CH_2) ; 3,80 - 3,90 ppm (m, 1H, CH) ; 4,25 - 4,35 ppm (m, 1H, CH) ; 4,61

ppm (m, 2H, O-CH₂) ; 6,51 - 6,53 ppm (m, 1H, NH) ; 7,25 - 7,34 ppm (m, 5 H, aryl-H).

Všeobecný předpis pro odštěpení skupiny BOC

Odpovídající N-BOC-piperidin se při teplotě místnosti smísí s přebytkem 4 M methanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové a nechá se míchat (kontrola DC). Po úplné reakci se roztok zahustí až do vytvoření prvního zákalu, potom se smísí s diethyletherem a pro dosažení úplného vysrážení se ponechá přes noc při teplotě 4 °C . Vysrážená pevná látka se odfiltruje, promyje se malými dávkami diethyletheru a ve vakuu se usuší.

Hydrochlorid benzylamidu kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové

Analogicky jako je popsáno v předchozím všeobecném předpisu se získá ze 250 mg (0,7 mmol) terc.-butylesteru kyseliny 3-benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové 130 mg (60 %) benzylamidu kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové jako hydrochlorid ve formě bezbarvé pevné látky.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO / TMS_{ext.}) : δ = 1,92 - 2,06 ppm (m, 4H, CH₂) ; 3,10 - 3,18 ppm (m, 6H, CH₂) ; 4,31 - 4,40 ppm (m, 2H, CH₂) ; 7,15 - 7,33 ppm (m, 5H, aryl-H) ; 8,99 - 9,13 ppm (m, 3H, NH) .

Hydrochlorid (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amidu kyseliny R,R-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové

Analogicky jako je popsáno v předchozím všeobecném předpisu se získá ze 700 mg (2,5 mmol) terc.-butylesteru kyseliny R,R-3-(2-

-benzyloxy-cyklopentylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové 490 mg (50 %) (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amidu kyseliny R,R-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové jako hydrochlorid ve formě bezbarvé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,50 - 1,75$ ppm (m, 4H, CH_2) ; $1,92 - 2,11$ ppm (m, 6H, CH_2) ; $3,06 - 3,20$ ppm (m, 6H, CH_2) ; $3,82 - 3,95$ ppm (m, 1H, CH) ; $4,10 - 4,20$ ppm (m, 1H, CH) ; $4,42 - 4,60$ ppm (m, 2H, O-CH_2) ; $7,20 - 7,34$ ppm (m, 5H, aryl-H) ; $8,47 - 8,54$ ppm (m, 1H, NH) ; $9,05 - 9,15$ ppm (m, 2H, NH).

Všeobecný předpis pro reakci piperidinů s halogenidy karboxylových kyselin nebo halogenidy sulfonových kyselin

K roztoku odpovídajícího halogenidu kyseliny (1,5 ekvivalentu), triethylaminu (2 ekvivalenty) a N,N-dimethyl-4-aminopyridinu (DMAP; katalytické množství) v dichlormethanu se při teplotě 0°C přidá odpovídající piperidin (1 ekvivalent). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Po hydrolyse pomocí 10% vodného roztoku chloridu amonného se organická fáze usuší (síran hořečnatý) a ve vakuu se zbaví rozpouštědla. Po sloupcové chromatografii na silikagelu (směsi ethylester kyseliny octové - hexan s proměnlivým složením) se získají cílové sloučeniny.

Benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové (příklad 219)

Analogicky jako je popsáno v předchozím všeobecném předpisu se nechá reagovat 120 mg (0,42mmol) benzylamidu kyseliny 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové (base, uvolněná vodným hydroxidem sodným) se 116 mg (0,63 mmol) benzyloxyacetylchloridu na

60 mg (34 %) benzylamidu kyseliny (2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové ve formě bezbarvé olejovité látky, která při delším stání při teplotě místnosti pomalu krystalisuje.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,55 - 1,69 \text{ ppm}$ (m, 2H, CH_2) ; $1,75 - 1,85 \text{ ppm}$ (m, 2H, CH_2) ; $2,92 \text{ ppm}$ (s, 2H, CH_2) ; $3,20 - 3,32 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $3,35 - 3,48 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $3,50 - 3,60 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $3,94 - 4,05 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $6,95 - 7,05 \text{ ppm}$ (m, 1H, NH) ; $7,15 - 7,35 \text{ ppm}$ (m, 10H, Aryl-H).

(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny R,R-8-(5-chlor-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové (příklad 220)

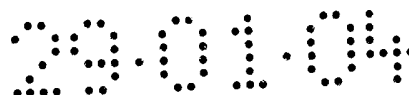
Analogicky jako je popsáno v předchozím všeobecném předpisu se nechá reagovat 490 mg (1,24mmol) (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amidu kyseliny R,R-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboxylové (base, uvolněná vodným hydroxidem sodným) se 410 mg (1,86 mmol) 5-chlor-thiofen-2-sulfonylchloridu na 480 mg (72 %) (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amidu kyseliny 8-(5-chlor-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové ve formě bezbarvé pevné krystalické látky.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO} / \text{TMS}_{\text{ext.}}$) : $\delta = 1,40 - 1,55 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $1,60 - 2,05 \text{ ppm}$ (m, 8H, CH_2) ; $2,10 - 2,30 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH_2) ; $2,93 - 3,05 \text{ ppm}$ (m, 2H, CH_2) ; $2,00 \text{ ppm}$ (m, 2H, CH_2) ; $3,41 - 3,55 \text{ ppm}$ (m, 2H, CH_2) ; $3,75 - 3,88 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH) ; $4,20 - 4,32 \text{ ppm}$ (m, 1H, CH) ; $4,42 - 4,60 \text{ ppm}$ (m, 2H, O- CH_2) ; $6,42 - 6,48 \text{ ppm}$ (d, 1H, Aryl-H) ; $7,00 \text{ ppm}$ (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H, aryl-H) ; $7,22 - 7,40 \text{ ppm}$ (m, 5H, aryl-H).

Pomocí tohoto způsobu se vyrobí sloučeniny, uvedné v následující tabulce 1 ; alternativně je možná paralelně syntetická výroba poloautomatickým způsobem.

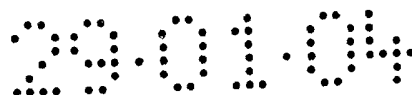
Tabulka 1

Příklad	
1	methylester kyseliny 3-(1H-indol-3-yl)-2-{{8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl}-amino}-propionové
2	diethylester kyseliny {4-[(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl)-amino]-benzyl}-fosfonové
3	(4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofene-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
4	[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]- (4-fenyl-piperazin-1-yl)-methanon
5	cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
6	(4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
7	fenethylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
8	(1-fenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
9	[2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
10	N'-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-hydrazid kyseliny 4-diethylamino-benzoové
11	(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
12	fenethylamid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
13	(2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-benzensulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
14	[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
15	[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
16	[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
17	(2-acetyl-amino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
18	benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
19	(2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
20	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
21	(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
22	(4-fenoxy-fenyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
23	(1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
24	3-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové



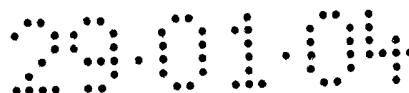
25	2-fenyl-1-{4-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone
26	[1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
27	[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
28	benzyl-(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
29	[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
30	(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
31	(3-methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
32	[4-(1-fenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
33	[4-(2,4-dimethyl-fenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
34	cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
35	(4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
36	(pyridin-3-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
37	(2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
38	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
39	3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
40	benzhydryl-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
41	(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
42	ethylester kyseliny [(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-octové
43	(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
44	[1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
45	(1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
46	[4-(4-chloro-fenyl)-piperazin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
47	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
48	benzylamid kyseliny 8-acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
49	2,5-difluoro-benzylamid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
50	(1-naftalen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
51	2-ethoxy-benzylamid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
52	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
53	1-allylester-4-terc-butylester kyseliny 2-{[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-jantarové
54	naftalen-2-ylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

55	ethylester kyseliny 4-([8-(2-fenyl-cyklopropanekarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino)-piperidine-1-karboxylové
56	ethylester kyseliny 4-([8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino)-piperidine-1-karboxylové
57	(2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
58	[2-(4-chloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
59	(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
60	[2-(4-chloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
61	[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
62	ethylester kyseliny 4-([8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino)-piperidine-1-karboxylové
63	3,5-dichloro-benzylamid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
64	[1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
65	dimethylamid kyseliny 3-(4-naftalen-2-ylmethyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
66	ethylester kyseliny 3-([8-(7,7-dimethyl-2-oxo-byciklo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino)-propionové
67	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
68	3,4-dimethoxy-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
69	(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
70	dimethylamid kyseliny 3-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
71	[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
72	3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
73	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
74	ethylester kyseliny 4-([8-(butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-piperidine-1-karboxylové
75	(2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
76	[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-karbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
77	2,4-difluoro-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
78	[2-(3-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
79	(2,2-difenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
80	dimethylamid kyseliny 3-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
81	ethyl ester kyseliny 3-([8-(3,5-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino)-propionové
82	isobutyl-amid kyseliny 8-(propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
83	[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
84	[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-

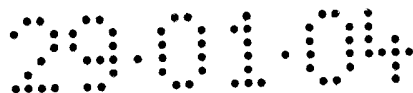


	sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
85	fenylamid kyseliny 8-butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
86	cyklooctylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
87	benzylamid kyseliny 8-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
88	isobutyl-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
89	[3-(methyl-fenyl-amino)-propyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
90	ethylester kyseliny 4-[[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-piperidine-1-karboxylové
91	[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluoro-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
92	methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
93	2-(3,4-difluoro-fenyl)-1-{4-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanon
94	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
95	ethylester kyseliny 3-[[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-propionové
96	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[2-(3-chloro-fenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
97	benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
98	benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
99	(2-kyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
100	(2-kyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
101	methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
102	benzylamid kyseliny 8-(pyridine-4-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
103	ethyl-(2-methyl-allyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
104	[2-(2-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
105	isobutyl-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
106	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-fenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
107	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
108	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
109	(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
110	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
111	(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
112	(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
113	ethylester kyseliny {[8-(3-chloro-thiofen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-

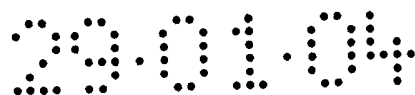
	spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
114	methylester kyseliny 4-oxo-4-{3-[(thiofen-2-ylmethyl)-karbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl}-máselné
115	benzylamid kyseliny 8-(2-ethylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
116	ethylester kyseliny 3-{[8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
117	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
118	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
119	[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
120	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
121	(2-benzyl-oxy-cyklopentyl)-amid 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
122	ethylester kyseliny 4-{[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
123	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
124	[2-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
125	isobutyl-amid kyseliny 8-(2-methylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
126	cyklopentylamid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
127	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
128	(naftalen-1-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
129	[2-(4-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
130	(pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
131	benzylamid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
132	3-chloro-benzylamid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
133	(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-otolyl-piperazin-1-yl)-methanon
134	(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
135	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
136	benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
137	isobutyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
138	methylester kyseliny 2-(3-isobutylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonyl)-benzoové
139	terc-butylester kyseliny 2-[(8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-3-fenyl-propionové
140	[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
141	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
142	(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
143	benzylester kyseliny 4-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-



	spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazine-1-karboxylové
144	dimethylamid kyseliny 3-(4-cykloheptyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
145	terc-butylester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-pentanové
146	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
147	terc-butylester kyseliny 2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-4-methyl-pentanové
148	ethylester kyseliny 3-[[8-(6-chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
149	benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
150	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
151	[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-fenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
152	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
153	cyklopentylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
154	(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
155	ethylester kyseliny 1-[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
156	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
157	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
158	cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
159	cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-difluoro-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
160	(2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
161	(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
162	3-methoxy-benzylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
163	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
164	[2-(4-chloro-fenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
165	[2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
166	benzylamid kyseliny 8-[2-(3-chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
167	(2-kyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
168	[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
169	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
170	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,6-difluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
171	benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
172	fenylamid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
173	cyklopentylamid kyseliny 8-(5-bromo-2-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-



	2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
174	2-(3-benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl-ester kyseliny octové
175	(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
176	[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
177	benzylamid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
178	isobutyl-amid kyseliny 8-(naftalenkarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
179	ethyl-ester kyseliny 1-[8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
180	benzylamid kyseliny 8-(3-difluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
181	fenylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
182	(2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
183	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
184	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
185	(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
186	[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
187	(pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
188	2-(3-cyklopentylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-karbonyl)-benzyl ester kyseliny benzoové
189	dimethylamid kyseliny 3-[4-(4-terc-butyl-benzyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
190	ethyl-ester kyseliny {[8-(2-ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
191	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
192	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(naftalen-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
193	(3-fenyl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
194	(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
195	ethyl ester 1-[8-(4-terc-butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
196	[2-(3-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-Fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
197	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2,6-dichloro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
198	[1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
199	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
200	methylester kyseliny 3-(4-chloro-fenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}propionové
201	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
202	(2-fenoxy-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzosulfonyl)-1-oxa-



	2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
203	benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
204	cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(naftalen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
205	benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
206	(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-fenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
207	2-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
208	(thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
209	(4-benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
210	benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
211	(4-benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
212	benzylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
213	[1-(4-nitro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
214	terc-butyl ester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino} pentanové
215	[4-(4-fluoro-fenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
216	[2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
217	benzylamid kyseliny 8-(2,5-dimethyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
218	(4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
219	benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
220	(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny R,R-8-(5-chlor-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové

Farmakologické testy

Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu byly podrobeny následujícím farmakologickým testům :

Zkoušky vazby na sodíkovém kanálu vazebné místo 2 (BTX vazba) :

Vazebné místo 2 sodíkového kanálu je takzvané batrachotoxinové (BTX) vazebné místo. Jako ligand se používá [³H]-batrachotoxin A20 α -

-benzoát (10 nM ve vsázce) . Tyto částice iontového kanálu (synaptosomy) byly obohaceny z krysí mozkové kůry podle Graye a Whittakera (E. G. Gray a V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79 - 88). Jako nespecifická vazba je definována radioaktivita, která je změřena za přítomnosti Veratridinu. Inkubace se provádí při teplotě 37 °C po dobu 120 minut. Podmínky pokusu byly stejné jako je popsáno v publikaci Pauwelse, Leysena a Ladurona (P. J. Pauwels, J. E. Leysen a P. M. Laduron (1986), Eur. J. Pharmacol. 124, 291 - 298).

V tomto pokuse byly testovány sloučeniny podle předloženého vynálezu; výsledky měření jsou uvedené v tabulce 2 :

T a b u l k a 2

Příklad	BTX-vazba, 10μM, % inhibice
1	68
2	55
3	78
5	64
6	49
8	63
11	69
14	79
15	88
16	60
18	53
19	66
20	69
21	63
23	60
24	41
26	84
27	74
28	52
30	56
31	80
32	66
33	67
35	50
37	70
38	65
40	47
45	49
47	71
48	43
50	87
52	63
53	47
55	47

Příklad	BTX-vazba, 10 μ M, % inhibice
57	45
61	79
62	49
63	38
64	91
65	67
67	80
69	50
71	54
73	75
74	47
79	83
80	44
83	72
84	58
85	62
87	42
88	45
89	81
91	72
92	65
93	52
96	72
97	79
98	56
99	50
102	43
103	53
106	62
108	43
115	48
119	72
121	42
124	54
126	56
127	70
133	47
135	85
136	44
140	60
141	61
144	53
146	67
149	40
150	86
152	56
153	41
155	48
156	70
160	75
163	40
164	52
166	58
168	69
169	48
170	59
171	44

Příklad	BTX-vazba, 10 μ M, % inhibice
172	60
173	62
176	76
177	45
179	55
180	57
181	50
182	47
183	68
184	73
186	56
188	77
189	69
191	75
192	87
193	66
194	68
195	85
196	51
197	70
199	67
201	61
205	53
207	56
208	74
209	61
210	62
211	48
212	58
214	61
216	64
217	51
218	79

Zkoušky inhibice zachycování noradrenalinu (NA-Uptakehemmung)

Aby se mohly provádět tyto studie in vitro, čerstvě se izolují synaptosomy z krysích mozkových areálů. Používá se odpovídající takzvaná „P₂“ frakce, která se připravuje podle předpisu Graye a Whittakera (E. G. Gray a V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79 - 88). Pro NA-uptake se tyto vesikulární částice izolují z hypothalamu mozku samčích krys.

Pro NA-transporter byla zjištěna následující charakteristická data :

NA-uptake : $K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu M$

(N = 4 , t. zn. střední hodnota $\pm$ SEM ze 4 nezávislých řad pokusů, které byly prováděny ve trojnásobných paralelních pokusech)

Detailní popis metody je možno nalézt v literatuře (viz M. Ch. Frink, H. H. Hennies, W. Engelberg, M. Haurand a B. Wilffert (1996) *Arzheim. Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029 - 1036).

V tomto pokuse byly testovány sloučeniny podle předloženého vynálezu;
Výsledky měření jsou uvedené v tabulce 3 :

T a b u l k a 3

Příklad	NA-Uptake, 10μM, % inhibice
3	59
4	45
5	53
7	50
8	48
9	77
11	41
12	54
13	43
14	70
15	41
18	64
20	70
21	61
22	42
23	49
27	80
30	48
31	66
32	43
33	42
37	52
38	44
42	47
44	48
45	59
47	92
50	50
55	50
64	61
65	63

Příklad	NA-Uptake, 10 μ M, % inhibice
67	59
69	56
73	93
75	65
78	42
79	58
80	60
84	67
89	68
96	49
97	83
98	82
101	43
102	48
103	47
104	49
105	53
106	47
107	42
108	42
109	40
110	45
111	40
112	45
113	50
114	42
115	55
116	60
117	46
118	46
119	43
120	40
121	55
122	41
123	42
124	49
125	40
126	67
127	51
128	45
129	43
130	61
131	57
132	46
133	48
134	51
135	56
136	53
137	49
138	49
139	51
140	83
141	61
142	49
143	47
144	56
145	46

29.01.04

Příklad	NA-Uptake, 10 μ M, % inhibice
146	61
149	50
150	48
153	45
155	41
156	60
163	62
164	80
165	55
166	53
167	63
168	79
169	64
170	43
171	73
172	41
173	60
176	52
177	47
178	51
179	49
180	61
181	51
182	73
183	67
184	62
185	45
186	63
187	44
188	49
189	45
191	74
192	41
193	47
194	65
195	41
196	40
197	41
198	52
199	78
200	43
201	58
203	58
204	48
205	46
207	50
208	52
209	51
210	42
211	49
212	55
213	46
214	45
215	42
216	40
217	40
218	44

Zkoušky inhibice zachycování serotoninu (5HT-Uptakehemmung)

Aby se mohly provádět tyto studie in vitro, čerstvě se izolují synaptosomy z krysích mozkových areálů. Používá se odpovídající takzvaná „P₂“ frakce, která se připravuje podle předpisu Graye a Whittakera (E. G. Gray a V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79 - 88). Pro NA-uptake se tyto vesikulární částice izolují z hypothalamu mozku samčích krys.

Detailní popis metody je možno nalézt v literatuře (viz M. Ch. Frink, H. H. Hennies, W. Engelberg, M. Haurand a B. Wilffert (1996) *Arzheim. Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029 - 1036).

V tomto pokuse byly testovány sloučeniny podle předloženého vynálezu; Výsledky měření jsou uvedené v tabulce 4 :

T a b u l k a 4

Příklad	5HT-Uptake, 10μM, % inhibice
1	47
2	55
3	51
4	54
5	59
6	54
9	75
10	40
14	78
15	55
16	60
17	46
19	80
24	40
25	51
26	65
27	49
28	43
29	42
31	69
33	57
35	44
37	70

29.01.04

Příklad	5HT-Uptake, 10 μ M, % inhibice
39	65
40	45
41	70
43	41
44	80
46	40
48	41
49	50
50	57
51	49
52	60
53	53
54	43
55	65
56	52
57	41
58	55
59	45
60	65
61	72
62	73
63	55
64	61
65	81
66	40
67	58
68	52
69	63
70	54
71	43
72	42
73	46
74	43
76	42
77	41
81	46
82	42
83	52
84	68
85	41
86	46
87	40
88	46
90	48
91	45
92	51
93	42
94	57
95	54
99	44
100	43
101	46
104	41
109	56
130	64
144	41
147	67

148	47
Příklad	5HT-Uptake, 10µM, % inhibice
150	70
152	41
154	48
156	41
157	52
158	42
159	40
160	50
161	44
162	40
164	54
165	41

α_{24} -pokus

Zde se měří vazba přes vytěsnění značeného ligandu. Test se provádí podle předpisu J. P. Devlina, „High throughput screening - the discovery of bioactive substances“, str. 275 - 453, Marcel Dekker, New York, 1997. Membrány, které obsahují alfa-receptory subtypů (humání), jsou komerčně dostupné.

V tomto pokuse byly testovány sloučeniny podle předloženého vynálezu; Výsledky měření jsou uvedené v tabulce 5 :

T a b u l k a 5

Příklad	alpha2A human, 1 µM, %Hemmung
21	31
27	37
151	33

Receptorová vazba (glycin-vazebná místa NMDA- receptorového kanálu)

Zkoušky pro zjištění afinity sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I pro glycinová vazebná místa NMDA-receptorového kanálu byly prováděny na homogenátech mozkových membrán (homogenát z Cortex- a Hippocampus -Areal z mozku samčích krys, kmen Wistar) [Baron B. M., Siegel B. W., Harrison B. L., Gross, R. S., Haves C. a Towers P, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeuticus, Vol. 279, str. 62 až 68 1996].

K tomu byl Cortex a Hippocampus vypreparován z čerstvě odebraných krysích mozků a homogenizován v 5 mmol/l TRIS-acetátového pufru, 0,32 mol/l sacharosy pH 7, 4 (10 ml/g čerstvé hmotnosti) pomocí Potterova homogenisátoru (firma Braun, Melsungen, Deutschland, 10 zdvihů baňky při 500 otáčkách za minutu) za chlazení ledem a potom odstředován po dobu 10 minut při 1000 g a teplotě 4 °C . První supernatant se uloží a sediment se znovu homogenizuje s 5 mmol/l TRIS-acetátového pufru, 0, 32 mol/l sacharosy pH 7,4 (5 ml/g původní čerstvé hmotnosti) pomocí Potterova homogenisátoru (10 zdvihů baňky při 500 otáčkách za minutu) za chlazení ledem a potom se odstředuje po dobu 10 minut při 1000 g a teplotě 4 °C . Získaný supernatant se spojí se supernatantem z prvního odstředování a odstředuje se při 17000 g po dobu 20 minut při teplotě 4 °C . Supernatant po tomto odstředění se vylije a sediment membrán se vyjme 5 mmol/l TRIS-acetátového pufru pH 8,0 (20 ml/g původní čerstvé hmotnosti) a homogenizuje se za 10 zdvihů baňky při 500 otáčkách za minutu.

Potom se membránový homogenisát inkubuje po dobu jedné hodiny při teplotě 4 °C a odstředuje se po dobu 30 minut při 50000 g a teplotě 4 °C . Supernatant se vylije a centrifugační kyvety se sedimentem membrán se uzavrou parafinem a mrazí se po dobu 24 hodin při teplotě -20 °C . Potom se následující den sediment membrán nechá roztát a vyjme se pomocí 5 mmol/l ledového TRIS-acetátového pufru, 0,1 %

saponinu (hmotnost/objem) pH 7,0 (10 ml/g původní čerstvé hmotnosti), homogenisuje se za 10 zdvihů baňky při 500 otáčkách za minutu a potom se odstřeďuje po dobu 20 minut při 50000 g a teplotě 4 °C . Získaný supernatant se vylíje, sediment se vyjme malým objemem 5 mmol/l TRIS- acetátového pufru pH 7,0 (asi 2 ml/g původní čerstvé hmotnosti) a znovu se homogenisuje za 10 zdvihů baňky při 500 otáčkách za minutu. Po stanovení obsahu proteinů se membránový homogenát upraví 5 mmol/l TRIS-acetátového pufru pH 7,0 na koncentraci proteinu 10 mg proteinu/ml a po stejných dílech se nechá zmrazit až do provádění pokusů.

Pro test vazby na receptory se vzorek nechá roztát, zředí se 1 : 10 5 mmol/l TRIS-acetátovým pufrem, pH 7,0, homogenisuje se za 10 zdvihů při 500 otáčkách za minutu za chlazení ledem v Potterově homogenisátoru a odstřeďuje se po dobu 60 minut při 55000 g při teplotě 4 °C . Supernatant se oddekantuje a membránový sediment se naředí pomocí ledového 50 mmol/l TRIS-acetátového pufru pH 7,0 na koncentraci proteinu 1 mg/ml a znovu se homogenisuje za 10 zdvihů při 500 otáčkách za minutu a za míchání pomocí magnetického míchadla se v ledové lázni udržuje v suspensi. Tento membránový homogenát se použije v testu vazby na receptory.

Ve vazebném testu se jako pufr použije 50 mmol/l TRIS-acetátového pufru pH 7,0 a jako radioaktivní ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (Baron B. M. a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 279, str. 62 - 68 (1996)). Podíl nespecifické vazby se stanovuje za přítomnosti 1 mmol/l glycinu.

V dalších vsázkách se přidávají sloučeniny podle předloženého vynálezu v koncentračních řadách a zjišťuje se vytěsňování radioaktivního ligandu z jeho specifické vazby na glycin-vazebné místo

NMDA-receptorového kanálu. Vsázky se inkubují po dobu 120 minut při teplotě 4 °C a potom se pro stanovení radioaktivních ligandů, vázaných na membránový homogenát, získají filtrací přes filtrační materiál ze skelných vláken (typ Whatman GF/B, firma Adi Hassel, München, Deutschland). Radioaktivita, získaná z filtru ze skelných vláken, se měří po přidavku scintilátoru v β -čítači.

V tomto testu byly testovány sloučeniny podle předloženého vynálezu ; výsledky měření jsou uvedené v tabulce 6 :

Tabulka 6

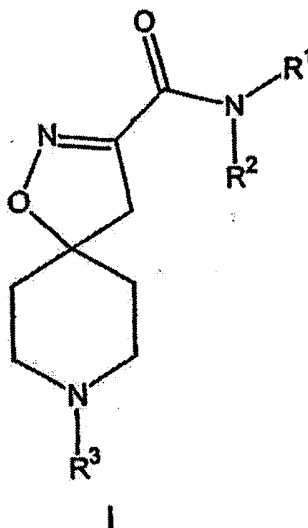
Příklad	GlyB-vazba, 10 μ M, % inhibice
34	37
36	38
137	36
174	41
175	91
190	89
202	59
206	39

Farmaceutický přípravek léčiva podle předloženého vynálezu

1 g hydrochloridu [1-(3-methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amidu kyseliny 8-(2,5-dichlorbensensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové (př. 64) se rozpustí při teplotě místnosti v 1 l vody pro injekční účely a potom se přidavkem chloridu sodného nastaví na isotonické podmínky.

Patentové nároky

1. Substitované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-enu obecného vzorce I



popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů;

příčemž

R¹ a R² značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 12

uhlíkovými atomy v alkylu nebo NH-C(=O)-arylovou skupinu, přičemž alespoň jeden ze zbytků R^1 a R^2 neznačí vodíkový atom, nebo

společně značí skupinu $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n-\text{Y}-(\text{CR}^8\text{R}^9)_p-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q$, přičemž m, n, p a q značí číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tím opatřením, že $m+n \geq 1$ a $p+q \geq 1$, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(-\text{aryl})=\text{CH}-\text{CH}_2$;

R^3 značí vodíkový atom nebo skupinu SO_2R^{12} nebo COR^{13} ;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ a R^{11} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu C(=O)R^{14} ;

Y značí skupinu $\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo NR^{17} nebo kyslíkový atom;

R^{12} a R^{13} značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 10 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{14} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6

uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{20} ;

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $C(=O)R^{21}$;

R^{17} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu $C(=O)R^{22}$;

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu;

R^{20} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy

v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu;

R^{21} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{23} ;

R^{22} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu nebo skupinu OR^{24} ; a

R^{23} a R^{24} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu .

2. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém

R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu nebo NH-C(=O)- arylovou skupinu, přičemž alespoň jeden ze zbytků R_1 a R_2 neznačí vodíkový atom,

nebo

společně značí skupinu $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-(\text{CR}_6\text{R}_7)_n-\text{Y}-(\text{CR}_8\text{R}_9)_p-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_q$, přičemž m značí číslo 1, n značí číslo 0, p značí číslo 1 nebo 2 a q značí číslo 1 nebo 2, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{-aryl})=\text{CH}-\text{CH}_2$;

R^3 značí skupinu SO_2R_{12} nebo COR_{13} ;

$R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ a R_{11} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinu C(=O)R_{14} ;

Y značí skupinu $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}$ nebo NR_{17} ;

R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$;

R^{13} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu, alkylarylovou

skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu nebo heterocyklylovou skupinu ;

R^{14} značí skupinu OR^{20} ;

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu ;

R^{17} značí vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu $C(=O)R^{22}$;

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy ;

R^{20} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy ;

R^{22} značí arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, heterocyklylovou skupinu nebo skupinu OR^{24} ; a

R^{24} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkylarylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu .

3. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I , ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkylcykloalkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu a se 3 až 8 uhlíkovými atomy v cykloalkylu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy

v alkylu, heterocyklylovou skupinu, alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu nebo NH-C(=O)-arylovou skupinu a

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylarylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu nebo alkylheterocyklylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylu .

4. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 3 obecného vzorce I , ve kterém

R^1 značí nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, N-alkyl-N-arylamínovou skupinou, N,N-dialkylaminovou skupinou, amidovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou a karboxybenzylovou skupinou substituovanou methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, 2-methylpropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou, 3-methylbutylovou nebo $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ skupinu, obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{C}(\text{=O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-C}(\text{=O})\text{O-terc.-butylovou}$ skupinu, 2-kyanoethylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C}(\text{O})\text{CH}$, 2-(N-ethyl-N-(3-methylfenyl)amino)-ethylovou skupinu , 2-(N,N-dimethylamino)-ethylovou skupinu, 2-(C(=O)-NH-(β -naftyl)-ethylovou skupinu, 1,2-(di-(C(=O)O-terc.-butyl)ethylovou skupinu, 3-(N-methyl-N-fenylamino)-propylovou skupinu, 1-(C(=O)O-benzyl)-3-methyl-butyllovou skupinu, 1-(C(=O)-butyl)-3-methyl-butyllovou skupinu, CH_2CO_2 ethylovou skupinu, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-fenyllovou}$ skupinu a skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$; nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, alkylovou skupinou, arylovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou, karboxybenzylovou skupinou, O-alkylovou skupinou nebo O-benzylovou skupinou substituovanou cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou a bicyklo[3.1.1]heptan-3-ylovou skupinu, obzvláště 2-

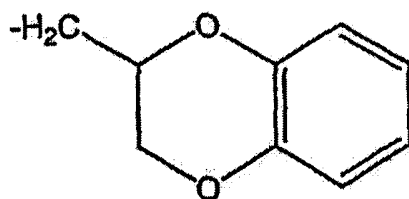
fenylcyklopropylovou skupinu, 2-(O-benzyl)-cyklopentylovou skupinu, 2-(karboxyethyl)cyklohexylovou skupinu, 7,7-dimethyl-2-methylbicyklo[3.1.1]-heptan-3-ylovou skupinu, cyklopropylmethyllovou skupinu nebo 7,7-dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-yl-methyllovou skupinu; nesubstituovanou nebo fenoxyskupinou nebo skupinou $-\text{CH}_2-\text{P}(=\text{O})(\text{Oethyl})_2$ substituovanou fenylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu;

CH_2 -arylovou skupinu, CH_2-CH_2 -arylovou skupinu, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -arylovou skupinu, $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{aryl})_2$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{alkyl})-\text{CH}_2$ -arylovou skupinu a skupinu $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{aryl})_2$, přičemž arylová skupina je nesubstituovaná fenylová, 1-naftylová nebo 2-naftylová skupina nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou, trifluormethyllovou skupinou, alkoxyskupinou, alkylendioxyskupinou substituovaná fenylová skupina, obzvláště benzylová skupina, $-\text{CH}_2$ -naft-1-ylová skupina, 2-fluorbenzylová skupina, 3-fluorbenzylová skupina, 3-chlorbenzylová skupina, 3-methoxybenzylová skupina, 2-ethoxybenzylová skupina, 2,4-difluorbenzylová skupina, 3,5-dichlorbenzylová skupina, 3-fluor-5-trifluormethylbenzylová skupina, 3-fluor-4-trifluormethylbenzylová skupina, 2-chlor-6-fluorbenzylová skupina, 2,5-dimethoxybenzylová skupina, 2-chlor-6-methylbenzylová skupina, 3,4-dimethoxybenzylová skupina, 3,4-dioxymethylenbenzylová skupina, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -fenylová skupina, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(4-\text{CH}_3\text{-fenyl})$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(4\text{-nitrofenyl})$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-(2,3\text{-dioxyethylenfenyl})$, CH_2-CH_2 -fenylová skupina, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3\text{-fluorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-fluorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3,4\text{-dichlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(3\text{-methoxyfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}_2-(2,5\text{-dimethoxyfenyl})$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-terc.-butyl})-\text{CH}_2$ -fenylová skupina, skupina $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-methyl})-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$, skupina $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{fenyl})_2$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(4\text{-chlorfenyl})$ a skupina

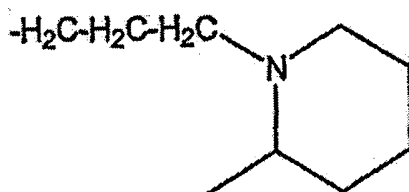
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenyl}$;

nesubstituovaný nebo arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou nebo karboxyethylovou skupinou substituovaný pyrrolidin nebo piperidin, obzvláště pyrrolidin-3-yl, N-(4-trifluorbenzyl)-pyrrolidin-3-yl, -(3-methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(CH_2 -(β -naftyl))-pyrrolidin-3-yl nebo N-(karboxyethyl)-piperidin 4-yl;

nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, arylovou skupinou, nebo alkylarylovou skupinou substituovanou $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -heterocyklylovou skupinu, přičemž heterocyklyl značí furanylovou, benzofuranylovou, 1,4-dioxanylovou, benzo-1,4-dioxanylovou, thienylovou, pyridinylovou, pyrrolidinylovou, 1H-indolylovou, imidazolylovou, piperidinylovou nebo tetrahydrofuranylovou skupinu, obzvláště CH_2 -furan-2-ylovou, 5-methylfuran-2-ylovou, CH_2 -benzofuran-2-ylovou skupinu, skupinu



CH_2 -thien-2-ylovou, CH_2 -pyridin-3-ylovou, CH_2 -pyridin-4-ylovou, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyridin-2-ylovou, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -(1H-indol-3-ylovou), $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -(1H-indol-3-ylovou), $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyrrolidin-1-ylovou, CH_2 -(N-2,6-dichlorbenzylpyrrolidin-3-ylovou), $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -(N-methyl-pyrrolidin-2-ylovou), $-(\text{CH}_2)_3$ -imidazol-1-ylovou, CH_2 -(tetrahydrofuran-2-ylovou) skupinu nebo skupinu



nebo skupinu $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-methyl})\text{-CH}_2\text{-(1H-indol-3-yl)}$ nebo $\text{NH-(C=O)-(4-diethylaminofenyl)}$ a

R^2 značí vodíkový atom;

nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, nebo kyanoskupinou substituovanou nethylovou nebo ethylovou skupinu nebo skupinu

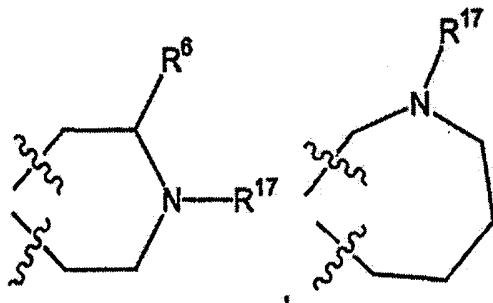
$\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, obzvláště methylovou, ethylovou nebo 2-kyanoethylovou skupinu nebo skupinu $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$;

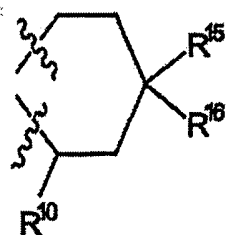
nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, jodem, kyanoskupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou substituovanou benzylovou nebo fenylethylovou skupinu, obzvláště benzylovou, 4-fluorbenzylovou, 2-chlor-6-fluorbenzylovou, 2,5-dimethoxybenzylovou nebo fenylethylovou skupinu ; nebo

CH_2 -furanylovou skupinu, obzvláště CH_2 -furan-2-ylovou skupinu, CH_2 -benzofuranylovou skupinu, obzvláště CH_2 -benzofuran-2-ylovou skupinu, CH_2 -pyridinylovou skupinu, obzvláště CH_2 -pyridin-3-ylovou skupinu, CH_2 -tetrahydrofuranylovou skupinu, obzvláště CH_2 -tetrahydrofuran-2-ylovou skupinu a $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyridinylovou skupinu, obzvláště $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -pyridin-2-ylovou skupinu.

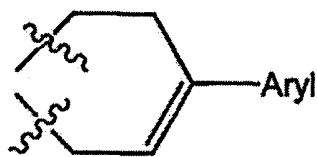
5. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I , ve kterém

R^1 a R^2 značí společně skupiny





nebo



přičemž Aryl značí fenylovou skupinu nebo fluorem, chlorem, bromem nebo jodem substituovanou fenylovou skupinu, obzvláště 4-fluorfenylovou skupinu;

R^6 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methylovou skupinu;

R^{10} značí vodíkový atom nebo $C(=O)O$ methylovou, $C(=O)O$ ethylovou, $C(=O)O$ -n-propylovou, $C(=O)O$ -iso-propylovou, $C(=O)O$ -n-butylovou nebo $C(=O)O$ -terc.-butylovou skupinu;

R^{15} značí vodíkový atom nebo CH_2 -arylovou skupinu;

R^{16} značí vodíkový atom ;

R^{17} značí vodíkový atom ;

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, obzvláště cykloheptylovou skupinu ;
 arylovou skupinu, obzvláště nesubstituovanou nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, nebo trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou nebo terc.-butoxyskupinou substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu ;
 $((CH_2)_{1-3}$ -alkyl)-arylovou nebo $CH(CH_3)$ -arylovou skupinu, přičemž aryl značí nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou

skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou nebo alkoxykupinou substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu ; nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou nebo alkoxykupinou substituovanou pyridinylovou, pyrazinylovou nebo thieno[2,3-d]pyrimidinylovou skupinu ; nebo skupinu $C(=O)R^{22}$; a

R^{22} značí fenylovou skupinu, alkoxysubstituovanou fenylovou skupinu, O-methylovou, O-ethylovou, O-n-propylovou, O-isopropylovou, O-n-butylovou, O-terc.-butylovou a O-benzylovou skupinu, nesubstituovanou benzylovou skupinu, fluorem substituovanou benzylovou skupinu, nesubstituovanou pyrazinylovou skupinu nebo alkylovou skupinou substituovanou pyrazinylovou skupinu ;

6. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 5 obecného vzorce I , ve kterém

R^6 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu ;

R^{10} značí vodíkový atom nebo $C(=O)O$ ethylovou skupinu ;

R^{15} značí vodíkový atom nebo benzylovou skupinu ;

R^{16} značí vodíkový atom ; a

R^{17} značí vodíkový atom ;

cykloheptylovou skupinu ;

fenylovou, 2-methylfenylovou, 3-methylfenylovou, 2,4-dimethylfenylovou, 2-ethylfenylovou, 3-trifluormethylovou, 4-fluorfenylovou, 4-

chlorenylovou, 2-methoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou a 3-chlor-6-methylfenylovou skupinu ;
 benzylovou, CH_2 -(4-terc.-butylfenylovou), CH_2 -(β -naftyllovou), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -fenylovou a $(\text{CH}_2)_3$ -fenylovou skupinu ;
 pyridin-2-ylovou, (4-trifluormethyl)-pyridin-2-ylovou a thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylovou skupinu ; nebo
 $\text{C}(=\text{O})$ -(4-methoxyfenylovou), $\text{C}(=\text{O})$ -benzylovou, $\text{C}(=\text{O})$ - CH_2 -(3,4-difluorfenylovou), $\text{C}(=\text{O})$ -(2-methylpyrazin-5-ylovou), $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -terc.-butylovou nebo O-benzylovou skupinu.

7. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle některého z nároků 1 až 6 obecného vzorce I , ve kterém

R^3 značí skupinu SO_2R^{12} ,

R^{12} značí methylovou, ethylovou, n-propylovou nebo isopropylovou skupinu, obzvláště n-propylovou skupinu ;
 7,7-dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-yl-methylovou skupinu ;
 fenylovou skupinu nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou nebo terc.-butylovou skupinou,
 trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem,
 kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou,
 n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou, terc.-butoxyskupinou, skupinou OCF_3 nebo CO_2 -methylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, obzvláště 4-methylfenylovou, 3-trifluormethylfenylovou, 4-fluorfenylovou, 2-chlorfenylovou, 3-chlorfenylovou, 4-chlorfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-trifluormethoxyfenylovou, 4-nitrofenylovou, 2- CO_2 methyl-fenylovou, 2,5-dichlorfenylovou, 3-fluor-6-methylfenylovou, 3-brom-6-methoxyfenylovou, 2-methyl-5-nitrofenylovou nebo 2,4,6-trimethylfenylovou skupinu ;

benzylovou skupinu nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou nebo trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou nebo terc.-butoxyskupinou nebo skupinou OCF_3 substituovanou benzylovou skupinu ;
 nesubstituovanou nebo methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou a trifluormethylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou a n-butoxyskupinou substituovanou furanylovou nebo thienylovou skupinu, obzvláště thien-2-ylovou nebo 5-chlorthien-2-ylovou skupinu;
 nebo skupinu $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$; a

R^{18} a R^{19} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, methylovou nebo ethylovou skupinu.

8. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle některého z nároků 1 až 6 obecného vzorce I , ve kterém

R^3 značí skupinu COR^{13} ,

R^{13} značí nesubstituovanou nebo O-methylovou, O-ethylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, O-benzylovou skupinou, O-fenylovou skupinou, přičemž fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný fluorem, chlorem, bromem, jodem nebo kyanoskupinou, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -methylovou skupinou nebo $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -ethylovou skupinou substituovanou methylovou, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ methylovou, n-propylovou, iso-propylovou, 2-methylpropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou nebo

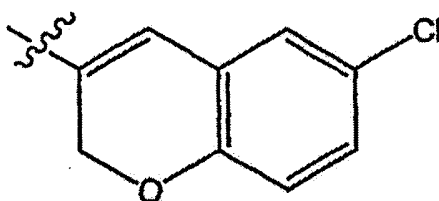
3-methylbutylovou skupinu, obzvláště methylovou, ethylovou, n-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-fenylovou}$ skupinu, skupinu $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OCH}_3$, skupinu $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OC(=O)CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-benzylovou}$ skupinu, $\text{CH}_2\text{-O-(3-chlorfenylovou)}$ skupinu, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-fenylovou}$ skupinu nebo skupinu $\text{CH}(\text{OC(=O)methyl})\text{CH}_3$;

cyklopropylovou, 2-fenylcyklopropylovou nebo 1-adamantylovou skupinu;

nesubstituovanou nebo fluorem, chlorem, bromem, jodem, kyanoskupinou, fenylovou, methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, terc.-butylovou nebo trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, n-propoxyskupinou, iso-propoxyskupinou, n-butoxyskupinou, terc.-butoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, difluormethoxyskupinou nebo fluormethoxyskupinou, skupinou SCF_3 , SCHF_2 , SCH_2F , SCH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(=O)fenylovou}$ skupinou nebo skupinou $\text{-N(CH}_3\text{)}$ substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu, obzvláště 4-fluorfenylovou, 2-chlorfenylovou, 3-chlorfenylovou, 4-bromfenylovou, 4-fenylfenylovou (4-bifenylovou), 4-ethylfenylovou, 4-methylfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 2-ethoxyfenylovou, 4-terc.-butylovou, 3- OCF_3 -fenylovou, 4- OCF_3 -fenylovou, 4- SCF_3 -fenylovou, 3- CSF_2 -fenylovou, 2- $\text{CH}_2\text{-OC(=O)fenylovou}$, 3-dimethylaminofenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3-chlor-2-fluorfenylovou, 4-trifluormethyl-3-fluorfenylovou, 3-trifluormethyl-6-fluorfenylovou, 4-brom-3-methylfenylovou, 2-chlor-4-nitrofenylovou, 2,3,4,5,6-pentafluorfenylovou, 2,6-difluor-3-methylfenylovou, 2,3-difluor-4-methylfenylovou, 2-chlor-5-methyl-6-fluorfenylovou, 1-naftylovou nebo 2-naftylovou skupinu ;

nesubstituovanou nebo substituovanou alkylarylovou skupinu s 1 až 12 uhlíkovými atomy v alyklu, obzvláště benzylovou, fenylethylovou,

CH(C₂H₅)-fenylovou, CH(NH-SO₂-/4-methylfenyl)-CH₂-fenylovou skupinu, CH=CH-fenylovou skupinu nebo CH=CH-(3-trifluorfenylovou skupinu ; nebo
nesubstituovanou nebo alkyl-substituovanou furanylovou nebo benzo-furanylovou skupinu, nesubstituovanou nebo alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, arylovou skupinou, O-fenylovou skupinou, chlorem, S-methylovou skupinou nebo S-ethylovou skupinou substituovanou thienylovou, pyridinylovou, pyrazolylovou, benzodihydropyranylovou nebo isooxazolylovou skupinu, obzvláště 1,5-dimethylfuran-3-ylovou, 2-methyl-5-terc.-butyl-furan-3-ylovou, 3-chlorthien-2-ylovou, 1-(4-chlorfenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-ylovou nebo 1-methyl-3-terc.-butyl-pyrazol-5-ylovou skupinu, skupinu



pyridin-4-ylovou, methylpyridin-3-ylovou, 2-ethylthiopyridin-3-ylovou, 2-penoxypyridin-3-ylovou, 2-chlorpyridin-3-ylovou, 5-methyl-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol-4-ylovou nebo 5-methyl-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)-isoxazol-4-ylovou skupinu.

9. Substituované deriváty 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu podle nároku 1 obecného vzorce I , kterými jsou

- methylester kyseliny 3-(1H-indol-3-yl)-2-[[8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-amino]-propionové
- diethylester kyseliny {4-[(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-amino]-benzyl}-fosfonové
- (4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofene-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon

- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-methanon
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- fenethylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (1-fenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- [2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- N'-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karbonyl]-hydrazid kyseliny 4-diethylamino-benzoové
- (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenethylamid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-benzensulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-acetyl-amino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové

- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-fenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-fenoxy-fenyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-fenyl-1-{4-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone
- -[1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- benzyl-(2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(1-fenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(2,4-dimethyl-fenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-chloro-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (4-naftalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- (pyridin-3-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzhydryl-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-fenyl-2-(toluen-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny [(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-octové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-p-tolyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(4-chloro-fenyl)-piperazin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- 2,5-difluoro-benzylamid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (1-naftalen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-ethoxy-benzylamid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 1-allylester-4-terc-butylester kyseliny 2-[[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-jantarové
- naftalen-2-ylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(2-fenyl-cyklopropanekarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-piperidine-1-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-piperidine-1-karboxylové
- (2-dimethylamino-ethyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-piperidine-1-karboxylové
- 3,5-dichloro-benzylamid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- [1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- dimethylamid kyseliny 3-(4-naftalen-2-ylmethyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(7,7-dimethyl-2-oxo-byciklo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3,4-dimethoxy-benzylamid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- dimethylamid kyseliny 3-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[(8-butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-piperidine-1-karboxylové
- (2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(toluen-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-karbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 2,4-difluoro-benzylamid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(3-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (2,2-difenyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- dimethylamid kyseliny 3-[4-(3-fenyl-propyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethyl ester kyseliny 3-[[8-(3,5-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenylamid kyseliny 8-butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklooctylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-[2-(2-methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [3-(methyl-fenyl-amino)-propyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro-[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-[[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluoro-fenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3,4-difluoro-fenyl)-1-{4-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanon

- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(2-methyl-5-nitro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- (tiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[2-(3-chloro-fenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzyl-fenethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(pyridine-4-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethyl-(2-methyl-allyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(2-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (tiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-fenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,4-difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny {[8-(3-chloro-thiofen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
- methylester kyseliny 4-oxo-4-{3-[(thiofen-2-ylmethyl)-karbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl}-máselné
- benzylamid kyseliny 8-(2-ethylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 3-{[8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-propionové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 4-{[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-piperidine-1-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- [2-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(2-methylsulfanyl-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3- karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (naftalen-1-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-fluoro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(4-methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-chloro-benzylamid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-otolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- (8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methylester kyseliny 2-(3-isobutylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonyl)-benzoové

- terc-butylester kyseliny 2-[(8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl)-amino]-3-fenyl-propionové
- [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-imidazol-1-yl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylester kyseliny 4-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperazine-1-karboxylové
- dimethylamid kyseliny 3-(4-cykloheptyl-piperazine-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- terc-butylester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-pentanové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- terc-butylester kyseliny 2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-4-methyl-pentanové
- ethylester kyseliny 3-[[8-(6-chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino]-propionové
- benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-fenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 1-[8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyclopropylmethyl-amid kyseliny 8-(2,3-difluoro-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 3-methoxy-benzylamid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-fenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(3,4-dichloro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-[2-(3-chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(2,6-difluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenylamid kyseliny 8-(2,3-dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopentylamid kyseliny 8-(5-bromo-2-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3-benzylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethylester kyseliny octové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [4-(3-fenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-[3-(2-chloro-6-fluoro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- isobutyl-amid kyseliny 8-(naftalenkarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethylester kyseliny 1-[8-(5-terc-butyl-2-methyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(3-difluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- fenylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-fenyl-cyclopropyl)-amid kyseliny 8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-fenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid kyseliny 8-(5-terc-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- (pyridin-4-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-(3-cyklopentylkarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-karbonyl)-benzyl ester kyseliny benzoové
- dimethylamid kyseliny 3-[4-(4-terc-butyl-benzyl)-piperazine-1-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonové
- ethylester kyseliny {[8-(2-ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}-octové
- -(2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (thiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(naftalen-1-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (3-fenyl-propyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- ethyl ester 1-[8-(4-terc-butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-piperidine-2-karboxylové
- [2-(3-trifluoromethyl-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-Fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

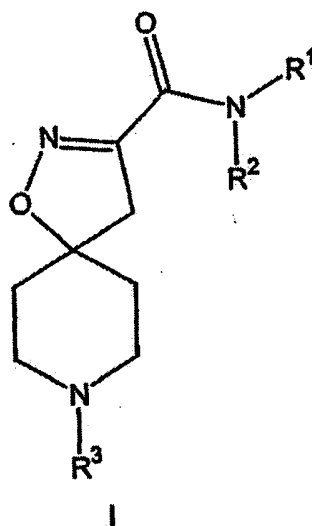
- (tiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-[3-(2,6-dichloro-fenyl)-5-methyl-isoxazole-4-karbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(naftalen-2-ylkarbamoyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- methylester kyseliny 3-(4-chloro-fenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}propionové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-fenoxy-ethyl)-amid kyseliny 8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(2-fenoxy-pyridine-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- cyklopropylmethyl-amid kyseliny 8-(naftalen-2-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (2-kyano-ethyl)-amid kyseliny 8-(2-fenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- 2-fluoro-benzylamid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (tiofen-2-ylmethyl)-amid kyseliny 8-(3-chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-dichloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(3-chloro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové

- (4-benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(4-bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- [1-(4-nitro-fenyl)-ethyl]-amid kyseliny 8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- terc-butyl ester kyseliny 4-methyl-2-[[8-(3-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karbonyl]-amino}pentanové
- [4-(4-fluoro-fenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-fenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- [2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid kyseliny 8-dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- benzylamid kyseliny 8-(2,5-dimethyl-furan-3-karbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-karboxylové
- (4-cykloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluoro-benzensulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- benzylamid kyseliny 8-(2-benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové
- (2-benzyloxy-cyklopentyl)-amid kyseliny R,R-8-(5-chlor-thiofen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-karboxylové;

jakož i jejich hydrochloridy.

10. Způsob výroby derivátů

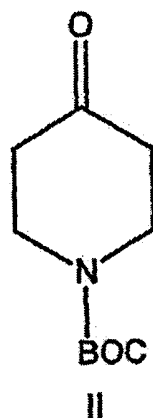
1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I ,



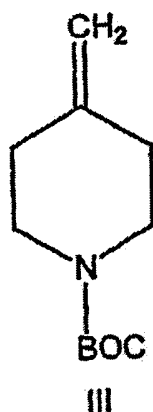
ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 významy definované v některém z nároků 1 až 8,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e

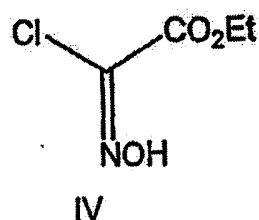
a) sloučenina obecného vzorce II



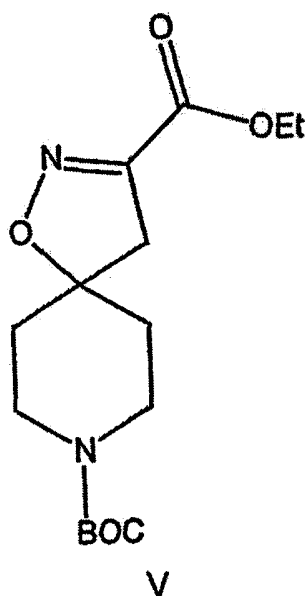
nechá reagovat s methylačním činidlem, výhodně s $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, za přítomnosti terc.-butylátu draselného v tetrahydrofuranu, na sloučeninu obecného vzorce III



b) sloučenina vzorce III se podrobí reakci s ethylchloroximidoacetátem vzorce IV

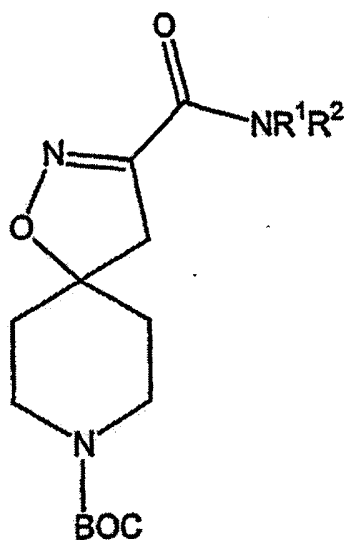


za přítomnosti base, výhodně hydrogenuhličitanu sodného nebo hydroxidu lithného, výhodně v organickém rozpouštědle, obzvláště methylalkoholu, dichlormethanu nebo tetrahydrofuranu, za tvorby derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-enu vzorce V



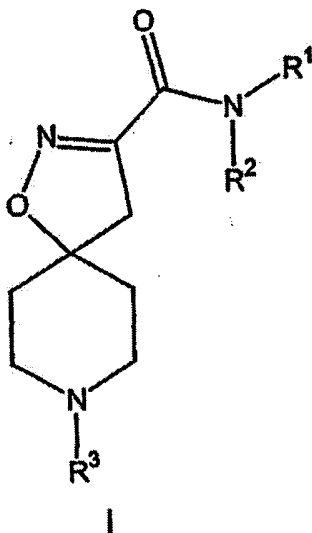
c) sloučenina vzorce V se nechá reagovat buď přímo nebo po předchozím zmýdelnění ethylesterové funkce karboxylové kyseliny

sloučeniny vzorce V a popřípadě za aktivace takto vytvořené funkce karboxylové kyseliny, s aminem obecného vzorce NHR^1R^2 , přičemž R^1 a R^2 jsou definované v některém z nároků 1 až 8, na derivát 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce VI



VI

d) odstraněním ochranné skupiny BOC ze sloučeniny obecného vzorce VI se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $\text{R}^3 = \text{H}$;



I

a

e) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $\text{R}^3 = \text{H}$, přemění pomocí chloridu kyseliny vzorce $\text{R}^{12}\text{SO}_2\text{Cl}$ na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém $\text{R}^3 = \text{SO}_2\text{R}^{12}$, přičemž R^{12} je definovaný v některém z nároků 1 až 8, nebo pomocí chloridu karboxylové kyseliny

vzorce $R^{13}COCl$ na sloučeninu obecného vzorce I , kde $R^3 = COR^{13}$,
přičemž R^{13} je definovaný v některém z nároků 1 až 8 .

11. Léčivo, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1 , ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů .

12. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1 , ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro ošetření bolesti, obzvláště neuropatické bolesti a/nebo chronické bolesti a/nebo pro ošetření a/nebo profylaxi migrén.

13. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1 , ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo

ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro ošetření i a/nebo profylaxi močové inkontinence a/nebo dráždivého svědění a/nebo tinnitus aurium a/nebo diarrhoe.

14. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1, ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro anestesi, obzvláště lokální anestesi a/nebo pro ošetření a/nebo profylaxi arythmií a/nebo Emesis a/nebo kardiovaskulárních onemocnění a/nebo cerebrálních ischemií a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo závislosti na drogách a/nebo závislosti na medikamentech a/nebo zánětů a/nebo vertigo a/nebo jako nootropikum (neurotropikum) a/nebo jako svalové relaxans.

15. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1, ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi inflammatorických a/nebo alergických reakcí a/nebo gastritidy a/nebo

ulcera a/nebo depresí a/nebo šokových stavů a/nebo narkolepsie a/nebo epilepsie a/nebo nadváhy a/nebo astma a/nebo glaukomu a/nebo hyperkinetického syndromu.

16. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1, ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi poruch motoriky a/nebo bulimie a/nebo anorexie a/nebo katalepsie a/nebo pro anxiolysu a/nebo pro zvýšení vigilance a/nebo libida.

17. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enu obecného vzorce I podle nároku 1, ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí, zcela obzvláště výhodně ve formě svých hydrochloridů, nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů, pro výrobu léčiv pro ošetření a/nebo profylaxi bipolárních poruch a/nebo postmenopauzálních návalů horkosti a/nebo amyotropické laterální sklerozy (ALS) a/nebo reflex - sympathetické dystropie (RSD) a/nebo spastického ochrnutí a/nebo Restless Leg syndromu a/nebo získaného nystagmu a/nebo sklerozy multiplex a/nebo Parkinsonovy choroby a/nebo Alzheimerovy choroby a/nebo Huntingtonovy choroby.