

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.10.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/324435**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.03.2005**
(Věstník č. 3/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/002552**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/035074**

(21) Číslo dokumentu:

2004-500

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/499
A 61 K 31/5377
A 61 K 45/00
A 61 P 43/00

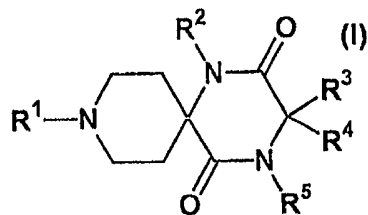
(71) Přihlašovatel:
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., Osaka, JP

(72) Původce:
Imawaka Haruo, Osaka, JP
Shibayama Shiro, Osaka, JP
Takaoka Yoshikazu, Osaka, JP

(74) Zástupce:
JUDr. Jan Matějka, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčivo obsahující kombinaci triazaspiro[5.5]
undekanového derivátu s inhibítorem isozymu
3A4 cytochromu P450 a/nebo inhibítorem P-
glykoproteinu**

(57) Anotace:
Farmaceutická kompozice, která obsahuje kombinaci derivátu triazaspiro- [5.5]undekanu obecného vzorce I, kde mají všechny symboly stejné významy jako v pozdější definici, jeho kvarterní amoniovou sůl nebo jeho N-oxid, nebo jeho netoxickou sůl s alespoň jedním inhibítorem isozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo alespoň jedním inhibítorem P-glykoproteinu. Výsledná farmaceutická kompozice obsahující výše zmíněnou kombinaci má zvýšenou biologickou dostupnost sloučeniny obecného vzorce I a může být účinně použita jako orální činidlo při léčbě různých chorob.



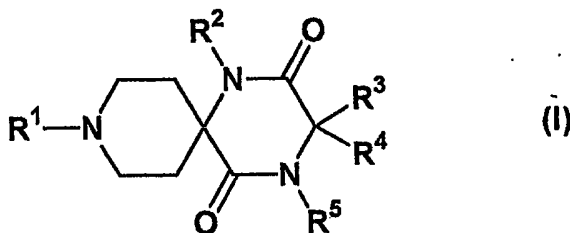
CZ 2004 - 500 A3

Léčivo obsahující kombinaci triazaspiro[5.5]undekanového derivátu s inhibítorem isozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo inhibítorem P-glykoproteinu

Oblast techniky

Vynález se týká

(1) farmaceutické kompozice, která obsahuje jako účinnou složku kombinaci triazaspiro[5.5]undekanového derivátu obecného vzorce I:



(kde mají všechny symboly stejné významy jako v níže uvedené definici), jeho kvarterní amoniové soli nebo jeho N-oxidu nebo jeho netoxické soli s inhibítorem isozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo inhibítorem P-glykoproteinu; a

(2) účinné látky pro prevenci a/nebo léčbu různých zánětlivých onemocnění, astmatu, atopické dermatitidy, kopřivky, alergických onemocnění (alergické broncho-pulmonální aspergilózy, alergické eozinofilní gastro-enteritidy), nefritidy, nefropatie, hepatitidy, artritidy, chronického artikulárního revmatizmu, psoriázy, rinitidy, konjunktivitidy, ischemického reperfučního poranění, roztroušené sklerózy, ulcerativní kolitidy, syndromu akutní respirační tísně, šoku doprovázeného bakteriální infekcí, diabetu mellitus, autoimunitního onemocnění, odhojení

transplantátu, imunosuprese, rakovinových metastáz, AIDS a HIV, která obsahuje kombinované léčivo jako účinnou složku.

Dosavadní stav techniky

Biologická dostupnost (dále označovaná jako BA) je definována jako „relativní množství a rychlost účinné složky, která je dopravována do systemicky cirkulující krve za účelem podání účinné látky“. Obecně platí, že v případě orálního podání účinné látky je důležité hodnotit BA, která značnou měrou řídí účinnost a bezpečnost účinné látky.

Orálně podaná účinná látka je absorbována buňkami epitelu z intestinálního lumenu a po průchodu játry se dostává do systemické cirkulující krve. Faktory pro stanovení BA orálního přípravku tedy zahrnují rychlost absorpce z intestinálního lumenu do buněk epitelu, rychlost vyloučení metabolické ztráty v buňkách epitelu intestinálního traktu a rychlost využití v játrech. Pro zvýšení BA orálního přípravku je tedy důležité zvýšit absorpci účinné látky a vyloučit účinek prvního průchodu v tenkém střevu a v játrech.

V posledních letech se do popředí zájmu dostala jako faktor, který ovlivňuje během procesu, kdy se orálně podaná účinná látka absorbuje do systemicky cirkulující krve z trávicího traktu, účast cytochromu P450 izozymu 3A4 (dále označován jako CYP 3A4) na metabolismu a vynášení účinné látky z buněk epitelu do lumenu pomocí P-glykoproteinu (dále označován jako P-gp), který je proteinem membránového transportu. Tyto proteiny mají podobnou specifitu pro substrát a pravděpodobně společně působí jako bariera pro absorpci účinné látky.

Pokud jde o humánní P450, potom je třeba konstatovat, že se v největším množství exprimuje nadrodina CYP3A, o které se předpokládá, že participuje na metabolismu více než jedné poloviny v současné době používaných léčiv, přičemž přibližně 30 % představuje P450 jater a 70 % nebo více představuje P450 tenkého střeva. Většinu nadrodiny CYP3A exprimovaná v játrech a tenkém střevě dospělých osob tvoří CYP3A4. Exprimované množství CYP3A v tenkém střevě je přibližně 10 % až 50 % množství exprimovaného v játrech, přičemž jak exprimované množství, tak aktivita se snižují směrem od vyšších k nižším oblastem trávicího traktu.

Obecně je známo, že po podání množiny účinných látek, které inhibují CYP3A4 nebo které mají tvořit substrát pro CYP3A4, se v důsledku interakce účinné látky koncentrace specifické účinné látky významně zvýší.

Kromě toho je P-gp ATP-dependentním transportním nosičem, který se exprimuje v plazmové membráně a, v rakovinových buňkách, které získávají multirezistenci vůči účinným látkám, a který se podílí na vynášení protinádorového činidla vně buněk. P-gp se navíc neexprimuje pouze v rakovinových buňkách, ale rovněž v celé řadě normálních tkání, například v trávicím traktu, ledvinách a hematoencefalické bariéře, přičemž v tenkém střevu se exprimuje v membráně strany buněk epitelu orientované do lumenu a sehrává určitou úlohu při vynášení účinné látky z buněk epitelu do lumenu. Předpokládá se tedy, že účinná látka, která má být substrátem pro P-gp, je vzhledem k mechanismu P-gp vynášení účinné látky vylučována z vnitřní strany buněk a brání absorpci.

Pokud jde o výše uvedená fakta japonská patentová přihláška JP-A-9-508623 popisuje, jako způsob zesílení

biologické dostupnosti orálních farmaceutických přípravků, způsob, při kterém se společně podává biologicky účinná látka obsahující farmaceutickou sloučeninu a supresor pro CYP3A4 nebo supresor pro membránový transport mediovaný P-gp. Popis ukazuje příklad, kde je metabolismus cyklosporinu A u člověka potlačen jeho použitím v kombinaci s ketokonazolem, který je inhibítorem CYP3A4. Nicméně žádný další specifický příklad zde popsán není.

Na druhé straně popisná část mezinárodní patentové přihlášky WO 01/40227 popisuje, že sloučenina obecného vzorce I, její kvarterní amoniová sůl nebo její N-oxidu, nebo její netoxická sůl potlačuje účinek chemokinu/chemokinového receptoru (CCR) a je tedy použitelná pro prevenci a/nebo léčbu různých zánětlivých onemocnění, astma, atopické dermatitidy, kopřivky, alergických onemocnění (alergické bronchopulmonální aspergilózy, alergické eozinofilní gastroenteritidy), nefritidy, nefropatie, hepatitidy, artritidy, chronického artikulárního revmatizmu, psoriázy, rinitidy, konjunktivitidy, ischemického reperfučního poranění, roztroušené sklerózy, ulcerativní kolitidy, syndromu akutní respirační tísně, šoku doprovázeného bakteriální infekcí, diabetu mellitus, autoimunitního onemocnění, odhojení transplantátu, imunosuprese, rakovinových metastáz a AIDS.

Zvýšení biologické dostupnosti léčiv při klinickém použití má obrovský význam jak z hlediska lékařského, tak z hlediska ekonomického. sloučenina obecného vzorce I má orální aktivitu a je poměrně použitelnou sloučeninou ve smyslu preventivního a terapeutického činidla pro různé choroby díky tomu, že potlačuje účinek CCR. Vzhledem k výše uvedenému byl zahájen výzkum zaměřený na zvýšení biologické

dostupnosti sloučeniny obecného vzorce I při orálním podání.

Podstata vynálezu

Provedl se intenzivní výzkum, který potvrdil, že sloučenina obecného vzorce I je metabolizována zejména CYP 3A4 a používá se jako substrát pro P-gp. Rovněž se potvrdilo, že pokud se sloučenina obecného vzorce I použije společně s ketokonazolem, což je inhibitor P-gp a inhibitor CYP 3A4, potom koncentrace sloučeniny obecného vzorce I v plazmě vzroste. Dále se potvrdilo, že pokud se sloučenina obecného vzorce I použije společně s cyklosporinem A nebo d- α -tokoferylpolyethylenglykolem 1000 sukcinátem (dále označovaným jako TPGS), který je inhibitorem P-gp, potom se prostupnost sloučeniny obecného vzorce I jako účinné látky zvýší.

Potvrdilo se tedy, že podáním sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s alespoň jedním inhibitorem CYP 3A4 a/nebo alespoň jedním inhibitorem P-gp, lze zvýšit biologickou dostupnost sloučeniny obecného vzorce I, což představuje podstatu předkládaného vynálezu. Tato fakty byla potvrzena prvně. Sloučeninu obecného vzorce I lze tedy účinně použít jako orální přípravek při léčbě výše popsaných onemocnění.

Zejména AIDS, které je způsobeno HIV infekcí, je jedním z onemocnění, pro které se v posledních letech hledá velmi intenzivně léčebná metoda. U anti-HIV účinných látek, které jsou do současné doby komerčně dostupné existují tři druhy, tj. inhibitory HIV proteázy, inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy a inhibitory ne-nukleosidové

reverzní transkriptázy. Při anti-HIV terapii, se terapii využívající jedinou účinnou látku změnila na kombinovanou terapii používající dva přípravky a ta se dále změnila na kombinovanou terapii, která pro léčbu používá tři nebo čtyři přípravky. Principem anti-HIV terapie je v současné době to, že se v raném stádiu, před tím než si virus vytvoří rezistenci vůči účinné látce, se provádí kombinovaná terapie na kontinuální bázi. Nedávné zjištění, že ačkoliv není možné touto terapií virus zcela potlačit, dochází co možná největšímu potlačení růstu viru, a lze tedy očekávat, že se tímto zabrání snížení počtu CD4-positivních buněk a imunosupresivní funkce tak zůstane zachována. Kromě toho je silná suprese růstu viru důležitá pro prevenci exprese viru s rezistenční mutací vůči účinné látce.

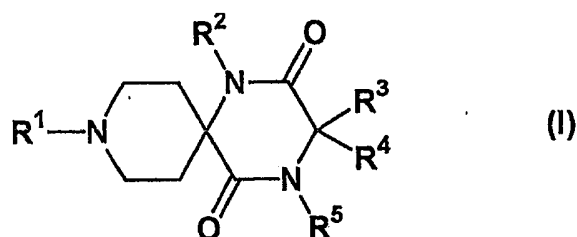
Sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I, její kvarterní amoniová sůl nebo její *N*-oxid nebo její netoxická sůl řídí účinek CCR a tím léčí HIV infekci. V současné době neexistuje žádná komerčně dostupná anti-HIV účinná látka, která by potlačovala HIV infekci výše popsaným mechanismem. Z výše uvedeného vyplývá, že tuto látku lze rovněž použít u pacientů trpících HIV, u kterých již není jiné preventivní a/nebo léčebné činidlo pro HIV infekci účinné.

Potvrdilo se, že pokud se sloučenina obecného vzorce I a inhibitor HIV proteázy použijí společně, potom se koncentrace sloučeniny obecného vzorce I v plazmě zvýší. Lze tedy očekávat, že léčivo obsahující současně sloučeninu obecného vzorce I a inhibitor HIV proteázy bude mít dodatečný/synergický účinek vůči HIV infekci.

Z výše uvedeného vyplývá, že poskytnutí účinné látky podle vynálezu je velmi užitečné pro vývoj účinné metody pro léčbu HIV infekce.

Vynález se týká

(1) farmaceutické kompozice, která obsahuje jako účinnou složku kombinaci triazaspiro[5.5]undekanového derivátu obecného vzorce I:



kde R¹ znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku,
- (5) -COR⁶,
- (6) -CONR⁷R⁸,
- (7) -COOR⁹,
- (8) -SO₂R¹⁰,
- (9) -COCOOR¹¹,
- (10) -CONR¹²COR¹³,
- (11) Cyc1 nebo
- (12) alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) -CONR⁷R⁸, (c) -COOR⁹, (d) -OR¹⁴, (e) -SR¹⁵, (f) -NR¹⁶R¹⁷, (g) -NR¹⁸COR¹⁹, (h) -SO₂NR²⁰R²¹ (i) -OCOR²², j) -NR²³SO₂R²⁴, (k) -NR²⁵COOR²⁶,

(l) $-NR^{27}CONR^{28}R^{29}$, (m) Cyc1, (n) ketoskupiny nebo
 (o) $-N(SO_2R^{24})_2$, kde

R^6 až R^9 , R^{11} až R^{21} , R^{23} , R^{25} a R^{27} až R^{29} každý nezávisle
 znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (5) Cyc1, nebo
- (6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) Cyc1, (b) atomu halogenu, (c) $-OR^{30}$, (d) $-SR^{31}$, (e) $-NR^{32}R^{33}$, (f) $-COOR^{34}$, (g) $-CONR^{35}R^{36}$, (h) $-NR^{37}COR^{38}$, (i) $-NR^{39}SO_2R^{40}$ nebo j) $-N(SO_2R^{40})_2$, nebo

R^7 a R^8 , R^{20} a R^{21} , R^{28} a R^{29} , uvažované společně znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(C2-6 \text{ alkylen})-O-(C2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(C2-6 \text{ alkylen})-S-(C2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(C2-6 \text{ alkylen})-NR^{195}-(C2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{195} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituované fenylovou skupinou, kde

R^{10} , R^{22} , R^{24} a R^{26} znamenají každý nezávisle

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) Cyc1, nebo
- (5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) Cyc1, (b) atomu halogenu, (c) $-OR^{30}$, (d) $-SR^{31}$, (e) $-NR^{32}R^{33}$, (f) $-COOR^{34}$,

(g) $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$, (h) $-\text{NR}^{37}\text{COR}^{38}$, (i) $-\text{NR}^{39}\text{SO}_2\text{R}^{40}$ nebo
k) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{40})_2$, kde

R^{30} až R^{37} a R^{39} znamenají každý nezávisle, atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cycl nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cycl', nebo

R^{35} a R^{36} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{S}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{NR}^{196}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{196} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{38} a R^{40} znamenají každý nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cycl nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cycl, přičemž

Cycl znamená C3-15 mono-, bi- nebo tri-(kondenzovaný nebo spiro)karbocyklický kruh nebo tříčlenný až patnáctičlenný mono-, bi- nebo tri-(kondenzovaný nebo spiro)-cyklický heterokruh obsahující 1 až 4 atomy dusíku, 1 až 3 atomy kyslíku a/nebo 1 až 3 atomy síry, kde může být Cycl případně substituován 1 až 5 R^{51} , přičemž

R^{51} znamená

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) atom halogenu,
- (5) nitroskupinu,
- (6) trifluormethylovou skupinu,
- (7) trifluormethoxyskupinu,
- (8) nitrilovou skupinu,
- (9) ketoskupinu,
- (10) Cyc2

- (11) $-OR^{52}$,
 (12) $-SR^{53}$,
 (13) $-NR^{54}R^{55}$,
 (14) $-COOR^{56}$,
 (15) $-CONR^{57}R^{58}$,
 (16) $-NR^{59}COR^{60}$,
 (17) $-SO_2NR^{61}R^{62}$,
 (18) $-OCOR^{63}$,
 (19) $-NR^{64}SO_2R^{65}$,
 (20) $-NR^{66}COOR^{67}$,
 (21) $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$,
 (22) $-B(OR^{71})_2$,
 (23) $-SO_2R^{72}$,
 (24) $-N(SO_2R^{72})_2$,
 (25) $-S(O)R^{72}$ nebo

(26) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) Cyc2, (c) $-OR^{52}$, (d) $-SR^{53}$, (e) $-NR^{54}R^{55}$, (f) $-COOR^{56}$ (g) $-CONR^{57}R^{58}$, (h) $-NR^{59}COR^{60}$, (i) $-SO_2NR^{61}R^{62}$, (j) $-OCOR^{63}$, (k) $-NR^{64}SO_2R^{65}$, (l) $-NR^{66}COOR^{67}$, (m) $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$, (n) $-B(OR^{71})_2$, (o) $-SO_2R^{72}$, (p) $-N(SO_2R^{72})_2$, (q) $-S(O)R^{72}$ nebo (r) ketoskupiny, kde

R^{52} až R^{62} , R^{64} , R^{66} a R^{68} až R^{71} znamenají každý nezávisle
 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc2,
 6) $-OR^{73}$, nebo 7) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
 alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc2, $-OR^{73}$, $-COOR^{74}$ nebo $-NR^{75}R^{76}$ nebo

R^{57} a R^{58} , R^{61} a R^{62} , R^{69} a R^{70} , uvažované společně,
 znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2)

-(C2-6 alky-len)-O-(C2-6 alkylen)-, 3) -(C2-6 alkylen)-S-
-(C2-6 alky-len)- nebo 4) -(C2-6 alkylen)-NR¹⁹⁷-(C2-6 alky-
len)-, kde R¹⁹⁷ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1
až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu
s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R⁶³, R⁶⁵, R⁶⁷ a R⁷² znamenají každý nezávisle
1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou
skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2
až 8 atomy uhlíku, 4) Cyc2 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až
8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku
nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku
substituované Cyc2, -OR⁷³, -COOR⁷⁴ nebo -NR⁷⁵R⁷⁶,

R⁷³ až R⁷⁶ znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cyc2 nebo alkylovou skupinu
s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc2, přičemž

Cyc2 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc2 může být
případně substituován 1 až 5 R⁷⁷, kde

R⁷⁷ znamená

- 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- 2) atom halogenu,
- 3) nitroskupinu,
- 4) trifluormethylovou skupinu,
- 5) trifluormethoxyskupinu,
- 6) nitrilovou skupinu,
- 7) -OR⁷⁸,
- 8) -NR⁷⁹R⁸⁰,
- 9) -COOR⁸¹,
- 10) -SR⁸²,
- 11) -CONR⁸³R⁸⁴,
- 12) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- 13) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- 14) ketoskupinu,
- 15) Cyc6,

- 16) $-NR^{161}COR^{162}$,
 17) $-SO_2NR^{163}R^{164}$,
 18) $-OCOR^{165}$,
 19) $-NR^{166}SO_2R^{167}$,
 20) $-NR^{168}COOR^{169}$,
 21) $-NR^{170}COR^{171}R^{172}$,
 22) $-SO_2R^{173}$,
 23) $-N(SO_2R^{167})_2$,
 24) $-S(O)R^{173}$ nebo

25) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) $-OR^{78}$, (c) $-NR^{79}R^{80}$, (d) $-COOR^{81}$, (e) $-SR^{82}$, (f) $-CONR^{83}R^{84}$, (g) ketoskupiny, (h) Cyc6, (i) $-NR^{161}COR^{162}$, (j) $-SO_2NR^{163}R^{164}$, (k) $-OCOR^{165}$, (l) $-NR^{166}SO_2R^{167}$, (m) $-NR^{168}COOR^{169}$, (n) $-NR^{170}COR^{171}R^{172}$, (o) $-SO_2R^{173}$ (p) $-N(SO_2R^{167})_2$ nebo (q) $-S(O)R^{173}$, kde

R^{78} až R^{84} , R^{161} až R^{164} , R^{166} , R^{168} a R^{170} až R^{172} znamenají každý nezávisle (a) atom vodíku, (b) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, (c) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (d) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (e) Cyc6, (f) $-OR^{174}$ nebo (g) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc6, $-OR^{174}$, $-COOR^{175}$, $-NR^{176}R^{177}$ nebo $-CONR^{178}R^{179}$ nebo

R^{83} a R^{84} , R^{163} a R^{164} , R^{171} a R^{172} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(C2-6 \text{ alky-len})-O-(C2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(C2-6 \text{ alkylen})-S-(C2-6 \text{ alky-len})-$ nebo 4) $-(C2-6 \text{ alkylen})-NR^{198}-(C2-6 \text{ alky-len})-$, kde R^{198} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{165} , R^{167} , R^{169} a R^{173} znamenají každý nezávisle (a) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, (b) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (c) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (d) Cyc6 nebo (e) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc6, $-OR^{174}$, $-COOR^{175}$, $-NR^{176}R^{177}$ nebo $-CONR^{178}R^{179}$,

R^{174} až R^{177} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) Cyc6 nebo 4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc6, nebo

R^{178} a R^{179} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(C2-6 \text{ alkylen})-O-(C2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(C2-6 \text{ alkylen})-S-(C2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(C2-6 \text{ alkylen})-NR^{199}-(C2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{199} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

Cyc6 znamená monokarbocyklický kruh se 3 až 8 atomy uhlíku nebo tříčlenný až osmičlenný monocyklický heterokruh obsahující 1 až 4 atomy dusíku, 1 až 2 atomy kyslíku a/nebo 1 až 2 atomy síry, přičemž Cyc6 může být případně substituován 1 až 5 R^{180} , kde

R^{180} znamená

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) atom halogenu,
- (3) nitroskupinu,
- (4) trifluormethylovou skupinu,
- (5) trifluormethoxyskupinu,
- (6) nitrilovou skupinu,
- (7) $-OR^{181}$,
- (8) $-NR^{182}R^{183}$

(9) $-\text{COOR}^{184}$

(10) $-\text{SR}^{185}$ nebo

(11) $-\text{CONR}^{186}\text{R}^{187}$

$\text{R}^{181}-\text{R}^{187}$ znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) fenylovou skupinu nebo 4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{182} a R^{183} , R^{186} a R^{187} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(\text{C2-6 alkylen})-\text{O}-(\text{C2-6 alkylen})-$, 3) $-(\text{C2-6 alkylen})-\text{S}-(\text{C2-6 alkylen})-$ nebo 4) $-(\text{C2-6 alkylen})-\text{NR}^{200}-(\text{C2-6 alkylen})-$, kde R^{200} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou;

R^2 znamená

(1) atom vodíku,

(2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

(3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,

(4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,

(5) $-\text{OR}^{90}$,

(6) Cyc3 nebo

(7) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) $-\text{OR}^{90}$, (c) $-\text{SR}^{91}$, (d) $-\text{NR}^{92}\text{R}^{93}$, (e) $-\text{COOR}^{94}$, (f) $-\text{CONR}^{95}\text{R}^{96}$, (g) $-\text{NR}^{97}\text{COR}^{98}$, (h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{99}\text{R}^{100}$, (i) $-\text{OCOR}^{101}$, (j) $-\text{NR}^{102}\text{SO}_2\text{R}^{103}$, (k) $-\text{NR}^{104}\text{COOR}^{105}$, (l) $-\text{NR}^{106}\text{CONR}^{107}\text{R}^{108}$, (m) Cyc3, (n) keto-skupiny nebo (o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{103})_2$,

R^{90} až R^{100} , R^{102} , R^{104} a R^{106} až R^{108} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy

uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc3 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc3, nebo

R^{95} a R^{96} , R^{99} a R^{100} , R^{107} a R^{108} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) -(C2-6 alkylen)-O-(C2-6 alkylen)-, 3) -(C2-6 alkylen)-S-(C2-6 alkylen)- nebo 4) -(C2-6 alkylen)-NR²⁰¹-(C2-6 alkylen)-,

R^{201} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{101} , R^{103} a R^{105} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo 4) Cyc3, nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc3, Cyc3 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc3 může být případně substituován 1 až 5 R^{109} ,

R^{109} má stejný význam jako R^{51} ;

R^3 a R^4 znamenají každý nezávisle

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (5) -COOR¹²⁰,
- (6) -CONR¹²¹R¹²²,
- (7) Cyc4, nebo
- (8) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty

případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) nitrilovou skupinu, (c) Cyc4, (d) $-\text{COOR}^{120}$, (e) $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$, (f) $-\text{OR}^{123}$, (g) $-\text{SR}^{124}$, (h) $-\text{NR}^{125}\text{R}^{126}$, (i) $-\text{NR}^{127}\text{COR}^{128}$, (j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{129}\text{R}^{130}$, (k) $-\text{OCOR}^{131}$, (l) $-\text{NR}^{132}\text{SO}_2\text{R}^{133}$, (m) $-\text{NR}^{134}\text{COOR}^{135}$, (n) $-\text{NR}^{136}\text{CONR}^{137}\text{R}^{138}$, (o) $-\text{S}-\text{SR}^{139}$, (p) $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{140}$, (q) ketoskupiny, (r) $-\text{NR}^{145}\text{CONR}^{146}\text{COR}^{147}$ nebo (s) $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{133})_2$, R^{120} až R^{130} , R^{132} , R^{134} , R^{136} až R^{138} , R^{145} a R^{146} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc4 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4, atom halogenu, $-\text{OR}^{148}$, $-\text{SR}^{149}$, $-\text{COOR}^{150}$ nebo $-\text{NHCOR}^{141}$ R^{121} a R^{122} , R^{129} a R^{130} , R^{137} a R^{138} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{S}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{NR}^{202}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{202} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou, R^{131} , R^{133} , R^{135} , R^{139} a R^{147} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) Cyc4 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4, atomem halogenu, $-\text{OR}^{148}$, $-\text{SR}^{149}$, $-\text{COOR}^{150}$ nebo $-\text{NHCOR}^{141}$, R^{140} znamená atom vodíku, $-\text{COOR}^{142}$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{143}$, R^{141} až R^{143} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy

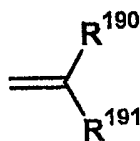
uhlíku, 4) Cyc4 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4,

R^{148} až R^{150} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc4 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4,

Cyc4 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc4 může být případně substituován 1 až 5 R^{144} ,

R^{144} má stejný význam jako R^{51} , nebo

R^3 a R^4 , uvažované společně, znamenají



kde R^{190} a R^{191} znamenají každý nezávisle stejný význam jako R^3 nebo R^4 ;

R^5 znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) Cyc5 nebo
- (4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc5

kde Cyc5 má stejný význam jako Cyc1, a kde je Cyc5 případně substituován 1 až 5 R^{160}

R^{160} má stejný význam jako R^{51} ,

jeho kvarterní amoniové soli, jeho N-oxidu nebo jeho netoxické soli a

alespoň jednoho z inhibitorů isozymu cytochromu P 450 a/nebo alespoň jednoho z P glykoproteinů,

(2) farmaceutické kompozice obsahující kombinaci, ve které se podávají jako samostatná farmaceutická činidla derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniou sůl nebo jeho *N*-oxid nebo jeho netoxickou sůl a alespoň jeden inhibitor isozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo alespoň jeden inhibitor P-glykoproteinu,

(3) farmaceutické kompozice obsahující kombinace podle odstavce (1), ve které jsou derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniou sůl nebo jeho *N*-oxid nebo jeho netoxická sůl a alespoň jeden inhibitor isozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo alespoň jeden inhibitor P-glykoproteinu obsaženy jako účinné složky v jediném farmaceutickém přípravku a

(4) činidla pro prevenci a/nebo léčbu různých zánětlivých onemocnění, astmatu, atopické dermatitidy, kopřivky, alergických onemocnění (alergické bronchopulmonální aspergilózy, alergické eozinofilní gastroenteritidy), nefritidy, nefropatie, hepatitidy, artritidy, chronického artikulárního revmatizmu, psoriázy, rinitidy, konjunktivitidy, ischemického reperfúzního poranění, roztroušené sklerózy, ulcerativní kolitidy, syndromu akutní respirační tísně, šoku doprovázeného bakteriální infekcí, diabetu mellitus, autoimunitního onemocnění, odhojení transplantátu, imunosuprese, rakovinových metastáz a AIDS, které obsahuje farmaceutickou kompozici popsanou výše v odstavci (1).

Ze sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou výhodnými sloučeninami ty sloučeniny, které jsou konkrétně

specifikovány (jako specifické příklady) v popisných částech mezinárodní patentové přihlášky WO 01/40227, japonské patentové přihlášky č. 2001-079610 a japonské patentové přihlášky č. 2001-160251.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou následující sloučeniny, tj. sloučenina 1 až sloučenina 96, jejich kvarterní amoniové soli, jejich N-oxidy a jejich netoxické soli. V názvech následujících sloučenin, R* a S* neznamenají absolutní polohy, ale pouze relativní polohy.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

Sloučenina 1

9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methyl-1-propyl)-1-propyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 2(1)

9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1-butyl-3-cyklohexylmethyl-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 2(2)

1-butyl-3-cyklohexylmethyl-2,5-dioxo-9-(2-fenylimidazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 2(3)

1-butyl-3-(2-methyl-1-propyl)-2,5-dioxo-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 2(4)

(3S)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-fenylhexyl)-1-propyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 2(5)

(3R)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-fenylhexyl)-1-propyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 3(1)

1-butyl-9-((3,5-dimethyl-1-fenyl)-4-pyrazolyl)methyl)-2,5-dioxo-3-(2-methyl-1-propyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 3(2)

1-butyl-3-cyklohexylmethyl-2,5-dioxo-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 3(3)

9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1-butyl-3-(2-methyl-1-propyl)-2,5-dioxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 3(4)

9-(4-benzyloxyfenylmethyl)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methyl-1-propyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 4

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-fenylhexyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(1)

(3S)-1-(2-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(2)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)-aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(3)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)-aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(4)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)-aminobutyl)-9-(3-fenylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(5)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(3-fenylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(6)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(4-fenylbutyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(7)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(4-fenylbutyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(8)

(3S)-1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-benzyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(9)

(3R)-1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-benzyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(10)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(2-(2-fenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(11)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-(2-chlorfenylmethyl)oxykarbonyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 5(12)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-[3-(3-(2,4,6-trimethylfenylsulfonyl)guanidino)propyl]-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(1)

1-propyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenylloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(2)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(3)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-allyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(4)

(3S)-1-propyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-
2,5-dioxo-3-(2-methyl-1-propyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 6(5)

(3R)-1-propyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-
-2,5-dioxo-3-(2-methyl-1-propyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 6(6)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-fenylmethyl-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(7)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-benzyloxykarbonyl-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(8)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-benzyloxykarbonyl-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(9)

1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenylloxyfenyl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(10)

1-butyl-2,5-dioxo-3-propyl-9-(4-fenylloxyfenylmethyl)-1,4,9-
triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(11)

1-butyl-2,5-dioxo-3-methoxymethyl-9-(4-fenyloxyfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(12)

1-(1-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(13)

1-(2-methylbutyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(14)

1-(2-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(15)

1-(2-dimethylaminoethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(16)

1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(17)

1-(2-methylthioethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(18)

1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(19)

1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-benzyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(20)

1-benzyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(21)

1-(3-methylfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(22)

1-(3-methylfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(23)

1-(1-methylbutyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(24)

1-(3-methylbutyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(25)

1-(2-methoxyfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-
-((3,5-dimethyl-1-fenyl)-4-pyrazolyl)methyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(26)

1-(3-methoxyfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-
-((3,5-dimethyl-1-fenyl)-4-pyrazolyl)methyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(27)

1-(2-methylfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(28)

1-(3-methylfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-
-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(29)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(5-ethylthiofen-2-
-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(30)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(5-ethylfuran-2-yl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6(31)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 6 (32)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 7

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-allyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 8

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 8 (1)

1-propyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 9

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 9 (1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 10

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(4-dihydroxyboranefenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 10(1)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)amino-butyl)-9-(1,3-benzodioxolan-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 11

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1-(1,4-benzodioxan-6-yl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 11(1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1-(4-fenylloxy-fenyl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 12

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1-(1,4-benzodioxan-6-yl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 13

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)amino-butyl)-9-allyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 14

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-aminobutyl)-9-fenylethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 15

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(N-(4-fenyl)fenylkarbonyl)-aminobutyl)-9-fenylethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 16

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-methyl-9-(1-(1,4-benzodioxan-6-yl)ethyl)-1,4,-diazaspiro[5.5]-undekan jodid

Sloučenina 17

(3S)-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-2,5-dioxo-9-(2-hydroxy-2-fenylethyl)-1-propyl-1,4,9-triazaspiro[5,5]-undekan

Sloučenina 18

(3S)-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-2,5-dioxo-9-(2-oxo-2-fenylethyl)-1-propyl-1,4,9-triazaspiro[5,5]undekan

Sloučenina 19

(3S)-1-(2-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-methyl-9-allyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 19(1)

(3S)-1-(2-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-methyl-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 19(2)

(3S)-1-(2-methylpropyl)-2,5-dioxo-3-(4-(N-benzyloxykarbonyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 19(3)

(3S)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2,5-dioxo-3-methyl-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 19(4)

(3*S*)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2,5-dioxo-3-(4-(*N*-benzyl-
oxykarbonyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro-
[5.5]undekan

Sloučenina 19(5)

(3*S*)-1-(2,2-difenylpropyl)-2,5-dioxo-3-methyl-9-(2-fenyl-
ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 19(6)

(3*S*)-1-(2,2-difenylpropyl)-2,5-dioxo-3-(4-(*N*-benzyloxy-
karbonyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro-
[5.5]undekan

Sloučenina 19(7)

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-benzyloxyfenylmethyl)-9-(2-
-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 20

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(benzylkarbonylamino)butyl)-9-
-(2,4,6-trimethoxybenzyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 20(1)

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(benzylkarbonylamino)butyl)-9-
-(2,2-dimethylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 21

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(benzylkarbonylamino)butyl)-9-
-(3-fenylpropanoyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 21(1)

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(benzylkarbonylamino)butyl)-9-benzensulfonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 21(2)

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(benzylkarbonylamino)butyl)-9-benzylaminokarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 22

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(3-fenylpropanoyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 22(1)

(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-benzensulfonylamino)butyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 22(2)

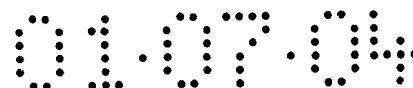
(3*S*)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(4-(*N*-benzylkarbamoyl)aminobutyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 23

1-cyklopropylmethyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenoxyfenyl)-1,3,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 23(1)

1-(thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenoxyfenyl)-1,3,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(4-methoxyfenylmethyl)-9-cyklohexylmethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(2)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(4-chlorfenyl)thiofen-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(3)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(4-methoxyfenyl)thiofen-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(4)

1-((2E)-2-butenyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(5)

1-(furan-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(6)

1-(thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(7)

1-cyklopropylmethyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(8)

1-(2-fluorfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(9)

1-(3-methyl-2-butenyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(10)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(chinolin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(11)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(benzyloxykarbonylmethyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(12)

1-(3-methyl-2-butenyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(13)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-((2E)-3-fenyl-2-propenyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(14)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(1,1-dimethylethyl)-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (15)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(1,1-dimethylethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (16)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-methylthiazol-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (17)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(5-methylthiazol-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (18)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylthiazol-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (19)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-methylthiazol-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (20)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (21)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (22)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (23)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (24)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (25)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,4-benzodi-oxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (26)

1-pentyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (27)

1-(3-methoxyfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-(benzyloxymethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triaza-spiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (28)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (29)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-
oxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (30)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklopentylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-
-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (31)

1-propyl-2,5-dioxo-3-(cyklohexylmethyloxymethyl)-9-(3,5-di-
methyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 24 (32)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(1-methylpropyl)-9-(1,4-benzodi-
oxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (33)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(1-methylpropyl)-9-(1,4-benzodi-
oxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (34)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-fenylmethyl-
thiofen-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (35)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-fenylmethyl-
thiofen-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (36)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (37)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (38)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (39)

(3S)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (40)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cykloheptylmethyl-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (41)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2,4,6-trimethoxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (42)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(3-cyklohexylpropyl)-9-(1,4-benzodi-oxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(43)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(3-cyklohexylpropyl)-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(44)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(3-cyklohexylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(45)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(46)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(47)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(48)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24(49)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-fenyloxypyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (50)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-fenylloxypyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (51)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylbenzomorfolin-7-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (53)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(N-methyl-N-fenylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (54)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(N-methyl-N-fenylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (55)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-5-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (56)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-5-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (57)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-diethyl-1-(4-chlorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (58)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-diethyl-1-(4-chlorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (59)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-fenyloxyppyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (60)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(6-fenyloxyppyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (61)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1,3-benzodioxolan-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (62)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,3-benzodioxolan-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (63)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-hydroxy-4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (64)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylthiofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (65)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(*N,N*-difenyl-amino) fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (66)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(*N,N*-difenyl-amino) fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (67)

(3*S*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (68)

(3*S*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (69)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (70)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (71)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (72)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-chlorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (73)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-chlorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (74)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (75)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (76)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-diethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (77)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-diethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (78)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-fenylthiazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (79)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-fenylthiazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (80)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(1,4-benzodioxan-2-yl)thiazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (81)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-trifluormethyl-2-(morfolin-1-yl)thiazol-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (82)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (83)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (84)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-karboxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (85)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-cyklohexylethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (86)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-cyklohexylethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (87)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (88)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-methyl-2-fenylthiazol-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (89)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(thiofen-1-yl)-thiazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (90)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(pyridin-4-yl)-thiazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (91)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,4-dimethoxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (92)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethoxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (93)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-(pyridin-2-yl)-furan-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (94)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-(pyridin-3-yl)-furan-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (95)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (96)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(5-chlorpyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (97)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyrimidin-2-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (98)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-3-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (99)

1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (100)

(3R)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (101)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-hydroxyfenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (102)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-2-yl)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (103)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-3-yl)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (104)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-karboxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 24 (105)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyrazin-2-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (106)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-karboxyfenyl)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (107)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-4-yl)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (108)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-2-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (109)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(naftalen-2-yl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (110)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(6-methoxynaftalen-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (111)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-karboxyfenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (112)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-(pyridin-4-yl)-furan-2-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (113)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklopentylmethyl-9-(4-fenyloxyfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (114)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (115)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2,2-dimethylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (116)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-nitrofenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (117)

(3R)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-fenyl-methyl-9-(4-fenylbutyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (118)

(3S)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-fenyl-methyl-9-(4-fenylbutyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 24 (119)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 25

1-butyl-2,5-dioxo-3-(karboxymethyl)-9-(4-fenyl-oxyfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 26(1)

1-(3-hydroxybutyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 26(2)

1-(3-hydroxypropyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 26(3)

1-(2-hydroxybutyl)-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 27

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-aminofenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 28

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-((4-methylfenyl)-sulfonylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 28(1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(fenylkarbonyl-amino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 29

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-benzyloxymethyl-9-benzyloxy-karbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 30

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-hydroxymethyl-9-benzyloxykarbonyl-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 31

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-hydroxymethyl-1,4,9-triazaspiro-
[5.5]undekan

Sloučenina 32 (1)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-hydroxymethyl-9-(4-fenyloxyfenyl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro(5.5)undekan

Sloučenina 32 (2)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-hydroxymethyl-9-(3,5-dimethyl-1-
-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-cyklopentyloxy-
fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33 (1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(2-diethylamino-
ethyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33 (2)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(2-dimethylamino-
ethyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33(3)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-propyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33(4)

1-(thiofen-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-cyklopropylmethyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33(5)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-cyklopropylmethyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 33(6)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-cyklopropylmethyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 34

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(dimethylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 34(1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(diethylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 35

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-benzyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 36

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(1)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(5-(3-methyl-4-chlorfenyl)-1-(4-methylfenylmethyl)pyrazol-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(2)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-dimethylaminofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(3)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-diethylaminofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(4)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-cyklohexyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(5)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(6)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(7)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-butylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(8)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(2-methylpropyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(9)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-fluorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(10)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-hydroxy-4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(11)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-fluorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(12)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-fluorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(13)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fluorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(14)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-chlorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(15)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-chlorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(16)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-chlorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(17)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-methyl-4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(18)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(7-methoxy-1,3-benzodioxolan-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(19)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenylthiofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(20)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(21)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(22)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(23)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(1-methylethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(24)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-fluoro-4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(25)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(2-hydroxyethyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(26)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-hydroxy-3-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(27)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-trifluoromethyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(28)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-methyl-5-chlor-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 37(29)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-fenyl-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(30)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methyl-sulfonylamino-fenyl) fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 37(31)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylsulfonylamino-fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(32)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(5-methyl-pyridin-2-yloxy) fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(33)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(6-methyl-pyridin-1-oxido-3-yloxy) fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(34)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1-(2-methylpropyloxykarbonyl)indol-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 37(35)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-fenyl-5-methyloxazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(36)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(tetrahydropyran-4-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(37)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(6-methylpyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(38)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-fluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 37(39)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 37(40)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(41)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(2-karboxyethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(42)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(dimethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(43)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(5-methylpyridin-1-oxido-2-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(44)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(2-karboxy-1-ethenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(45)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(2-karboxy-1-ethenyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(46)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-amino-karbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(47)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-amino-sulfonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(48)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-benzylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(49)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(50)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(51)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(52)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(methylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(53)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-kyanofenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(54)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(dimethylaminomethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(55)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(56)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-(4-hydroxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(57)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(3-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(58)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(chinoxalin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(59)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenylkarbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(60)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylaminosulfonyl)fenyl)-pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(61)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(2-fenylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(62)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(63)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(64)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(65)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-fenylsulfonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5:5]undekan

Sloučenina 37(66)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(67)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(3-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(68)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(69)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-
-1-(4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(70)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2,3-dihydro-
benzofuran-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(71)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(72)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(karboxymethoxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(73)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(1-fenyl-1-hydroxymethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(74)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(75)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(3-karboxyfenylmethoxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(76)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(bis(methylsulfonyl)amino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(77)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(1,4-benzodioxan-6-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(78)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-(3-hydroxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(79)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(methylsulfonlamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(80)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(6-(4-methoxyfenyloxy)pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(81)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(82)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-chlorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(83)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-(4-karboxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(84)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(fenylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(85)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylthiofenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(86)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(2-dimethylaminoethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(87)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-amino-karbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 37(88)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-dimethylaminokarbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 38

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-benzyloxy-karbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 39

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(1)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(2)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methoxy-fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(3)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-fluorfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(4)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-fluorfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(5)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-fluorfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(6)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-chlorfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(7)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-cyklohexyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(8)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methoxy-3-hydroxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(9)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-chlorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(10)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(11)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(12)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(13)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-fenylthiofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(14)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-(2-methylpropyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(15)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-butylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(16)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-isopropyl-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(17)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methoxy-3-fluorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(18)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(2-hydroxy-ethoxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(19)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-hydroxy-3-methylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(20)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-chlorfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(21)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(7-methoxy-1,3-benzodioxolan-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(22)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-methyl-4-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(23)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-fluor-fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(24)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-trifluor-methoxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(25)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-methyl-5-chlor-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 40(26)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2;3-dimethyl-5-oxo-1-fenylpyrazolin-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 40(27)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1-(2-methyl-propyloxykarbonyl)indol-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 40(28)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(29)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylsulfonylamino)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(30)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methyl-sulfonylamino-fenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 40(31)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(6-methyl-pyridin-3-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(32)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(6-methyl-pyridin-1-oxido-3-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(33)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(tetrahydro-pyran-4-yl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(34)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(6-fenyl-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(35)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-fluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(36)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(37)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(38)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(2-karboxyethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(39)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-hydroxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(40)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-karboxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(41)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(dimethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(42)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(5-methylpyridin-1-oxido-2-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(43)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(2-karboxy-1-ethynyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(44)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-((1*E*)-2-karboxy-1-ethynyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(45)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-amino-karbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(46)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-amino-sulfonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(47)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-benzylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(48)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(49)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(50)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (51)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-kyano-fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (52)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylaminosulfonyl)fenyl)-pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (53)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(2-fenylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (54)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(dimethylaminomethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (55)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-(4-hydroxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (56)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(chinoxalin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (57)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(fenylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(58)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminosulfonylphenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(59)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(60)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(61)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(3-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(62)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(63)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(pyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(64)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-fenylsulfonylphenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(65)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 40(66)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(3-karboxy-fenylloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(67)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(68)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(69)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(70)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-karboxy-fenylloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(71)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (72)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-dimethylaminoethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (73)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(1-hydroxy-1-fenylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (74)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(karboxymethyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (75)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (76)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(3-karboxyfenylmethyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (77)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(1,4-benzodioxan-6-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40 (78)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-(3-hydroxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(79)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(methylsulfonfylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(80)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(6-(4-methoxyfenyl)pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(81)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan.

Sloučenina 40(82)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-chlorfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(83)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-bis(methylsulfonyl)aminofenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(84)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3-(4-karboxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(85)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(fenylamino-karbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(86)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylthiofenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(87)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-(2-dimethylaminoethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(88)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-amino-karbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(89)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(dimethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 40(90)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 41(1)

1-butyl-2,5-dioxo-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 41(2)

(Z)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyliden)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 41(3)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxyethyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 41(4)

(*Z*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-ethyliden-9-(4-fenyl-oxyfenyl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 41(5)

(*Z*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyliden)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 42

(3*R*^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-benzyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 43

(3*R*^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(1)

(3*R*^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(2)

(3*R*^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triaza-spiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(3)

1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(6-fenyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(4)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(5)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-cyklohexyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(6)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(tetrahydropyran-4-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(7)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(8)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-isopropylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(9)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(10)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-9-(3-methyl-5-chloro-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-tri-
azaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(11)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-9-(4-(4-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro-
[5.5]undekan

Sloučenina 44(12)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-9-(3,5-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 44(13)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-9-(3,5-dimethyl-1-(4-karboxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 45

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexyl-
methyl)-9-benzyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 46

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(1)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(2)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(3)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-isopropylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(4)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(6-methylpyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(5)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-fluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(6)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(7)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-fluorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 47(8)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 48

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-allyloxykarbonyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 49

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 50(1)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 50(2)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 50(3)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-isopropylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro-[5.5]undekan

Sloučenina 50(4)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro-[5.5]undekan

Sloučenina 50(5)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 50(6)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 51

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 52(1)

(3R*)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 52(2)

(3R^{*})-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 52(3)

(3R^{*})-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 52(4)

(3R^{*})-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-isopropylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 52(5)

(3R^{*})-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R^{*})-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 53

(3R^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R^{*})-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-benzyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 54

(3R^{*})-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S^{*})-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 55(1)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 55(2)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 55(3)

(3R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 56

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 57(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 57(2)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 57(3)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 57(4)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*S*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-methylsulfonylamino-fenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-tri-
azaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 58

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 59(1)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 59(2)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-fenyl-oxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 59(3)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 59(4)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-methylsulfonylamino-fenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-tri-
azaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 60

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*S*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-
1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 61(1)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 61(2)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 61(3)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 62

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 63(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 63(2)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 63(3)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 64

(3*S*)-2,5-dioxo-3-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 65

(3*S*)-1-methyl-2,5-dioxo-3-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-9-(2-fenylethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 66

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-fenyloxy-fenylmethyl)-9-oxido-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 67

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-benzyl-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(6-fenyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 68(1)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 68(2)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(3-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 68(3)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-fluorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 68(4)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-chlorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 68(5)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(fenylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 68(6)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(1-fenyl-1-hydroxymethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(7)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(8)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(6-methylpyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(9)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(pyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(10)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)fenylmethyl)-1,4,9-tri-
azaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(11)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-tri-
azaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(12)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro-
[5.5]undekan

Sloučenina 68(13)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-aminosulfonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(14)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-methylthiofenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(15)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfonylfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(16)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-kyanofenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(17)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(fenylthio)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(18)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(19)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylsulfonylamino)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(20)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylamino) sulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(21)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(22)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(6-methylpyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(23)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-hydroxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(24)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(6-(4-methoxyfenyloxy)pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(25)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(methylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(26)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(27)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(28)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(29)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(morfolin-4-yl)ethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(30)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(31)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfinylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(32)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(33)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(34)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-aminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(35)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(36)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(37)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-diethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(38)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(39)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(5-chlor-3-methyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(40)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(41)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(42)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(43)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(44)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(45)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-methylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-
undekan

Sloučenina 68(46)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(47)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(48)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminokarbonylfenyl)pyrazol-4-yl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(49)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-cyklohexyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(50)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(51)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-methoxyfenylmethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(52)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(cyklohexylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triaza-
spiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(53)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(4-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(54)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(4-fluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-
-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(55)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-fenylethyl)fenyl)pyrazol-4-yl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(56)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-
-(3,5-dimethyl-1-(1-benzyloxykarbonylpiperidin-4-yl)-
pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(57)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(58)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 68(59)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-hydroxymethylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 69

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(6-fenyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(2)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(3)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-methylsulfonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(4)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfonylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(5)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(morfolin-4-yl)ethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(6)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(7)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfinylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(8)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(9)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(10)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(11)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-diethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(12)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(13)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(14)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(cyklohexylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(15)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-methoxypropylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(16)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-methylsulfinylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(17)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-propylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(18)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-ethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(19)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklopentylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(20)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1,1-dimethylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(21)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-benzyloxykarbonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (22)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-((4-methoxy-fenyl)methylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (23)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(3-methoxy-propylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 70 (24)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methoxykarbonylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (25)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methoxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (26)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-(morfolin-4-yl)propylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (27)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (28)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (29)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (30)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(*N*-methyl-*N*-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)aminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (31)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(cyklohexylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (32)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (33)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methoxykarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (34)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(35)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(36)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-(*N,N*-dimethylamino)propylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(37)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(*N,N*-dimethylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(38)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(*N*-methyl-*N*-(2-(*N'*,*N'*-dimethylamino)ethyl)amino-sulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(39)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-(*N,N*-dimethylamino)methyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70(40)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-karboxy-fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (41)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminokarbonylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (42)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-((methoxykarbonyl)methylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 70 (43)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-yl)-2*E*-propenyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 71

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(karboxymethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 72

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-yl)propyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(*N,N*-dimethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (1)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (2)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (3)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(*N,N*-dimethylamino)ethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (4)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (5)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylsulfonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (6)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylsulfonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (7)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(morfolin-4-yl)ethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(8)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(9)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylsulfinylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(10)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(11)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(12)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(13)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(cyklohexylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(14)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-methoxypropylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(15)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-methylsulfinylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(16)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-propylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(17)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-ethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(18)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-cyklopentylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(19)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-(morfolin-4-yl)propylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(20)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (21)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (22)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-(*N,N*-dimethylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 73 (23)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(cyklohexylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (24)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methoxykarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (25)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(3-methoxypropylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 73 (26)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(*N*-methyl-*N*-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)aminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (27)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methoxyfenyl)methylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (28)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methoxykarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (29)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methoxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (30)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (31)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (32)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(3-(*N,N*-dimethylamino)propylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (33)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(*N*-methyl-*N*-(2-(*N*',*N*'-dimethylamino)ethyl)amino-sulfonylphenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 73 (34)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (35)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (36)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-((*N,N*-dimethylamino)methyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (37)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminokarbonylphenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73 (38)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(1,1-dimethylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(39)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-(1-benzyloxykarbonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(40)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-hydroxymethylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 73(41)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-((methoxykarbonyl)methylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 74

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(karboxymethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(1)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(6-fenyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(2)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-fluorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(3)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-chlorfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(4)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-kyanofenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(5)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylsulfonylaminoxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(6)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(6-methylpyridin-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(7)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(1-methylethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(8)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylsulfinylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(9)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(10)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-fenylkarbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(11)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(1-fenyl-1-hydroxymethyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(12)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(13)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminosulfonylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(14)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(15)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(16)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(17)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(18)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(19)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(N,N-bismethylsulfonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(20)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylsulfonylamino)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(21)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(22)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(23)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(24)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-aminokarbonylfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(25)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-aminokarbonylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(26)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-aminosulfonylfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(27)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(6-methylpyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(28)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-hydroxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(29)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-hydroxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(30)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(31)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(32)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(5-chlor-3-methyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(33)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(34)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(3-methoxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(35)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(36)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(37)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(38)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-fluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(39)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(6-(4-methoxyfenyloxy)pyridin-3-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(40)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylsulfonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(41)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(42)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(43)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(44)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(morfolin-4-yl)ethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(45)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(46)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(47)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-diethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(48)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(pyridin-1-oxido-3-yloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(49)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(50)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(51)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(52)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylaminosulfonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(53)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methylaminokarbonylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(54)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-karboxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(55)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-((4-methoxyfenyl)methylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(56)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(3-methoxypropylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(57)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(N-methyl-N-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)aminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(58)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(59)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-chlorfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(60)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-trifluormethylfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(61)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-methoxyfenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(62)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-ethylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(63)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-propylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(64)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1,1-dimethylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(65)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklopentylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(66)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(2-fenylethyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(67)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-benzyloxykarbonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(68)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(cyklohexylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(69)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(1-methylsulfonylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(70)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-(2-hydroxyethylaminokarbonyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 75(71)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-hydroxymethylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 76

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77(1)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77(2)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(4-(4-(4-methoxyfenylmethylamino-karbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77(3)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77(4)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(4-(4-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 77(5)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-(3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)methyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino-fenyl-oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 78

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklopentylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 78(1)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklopentylmethyl)-9-(4-(4-methoxyfenylmethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 78(2)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklopentylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 78(3)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklopentylmethyl)-9-(4-(4-karboxyfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 79

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 79(1)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 79(2)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-(4-(4-methoxyfenylmethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80(1)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80(2)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methoxyfenylmethylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80(3)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenyl)pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80(4)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-karboxyfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 80(5)

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methoxykarbonylfenyl)oxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 81

(3R)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(1-cyklohexylmethyliden)-9-(4-(4-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 82

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 82(1)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 82(2)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(3,5-dimethyl-1-(4-(2-(N,N-dimethylamino)ethylaminosulfonyl)fenyl)-pyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 82(3)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-ylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 82(4)

(3S)-1-propyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-methylsulfonylamino)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekan

Sloučenina 82(5)

1-butyl-2,5-dioxo-9-(4-(4-methylsulfonylamino-fenyl)oxy)-
fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 82(6)

1-butyl-2,5-dioxo-9-(3,5-dimethyl-1-cyklohexylpyrazol-4-yl-
methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 83

(3R)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklo-
hexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 83(1)

(3S)-1-(2-butynyl)-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-1-cyklo-
hexylmethyl)-9-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylmethyl)-
-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 84

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(2-(4-fenyl-
oxy-fenyl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 84(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(4-fenyl-
oxy-fenyl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 84(2)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-(2-(4-methoxy-
fenyl)ethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 85

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-ethoxykarbonylfenyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 86

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-4-methyl-9-(4-fenylloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(2-methylpropanoylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(1)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(2-methoxyacetylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(2)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(2-fenylacetylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(3)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(2-(4-fluorfenyl)acetylamino)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(4)

(3*R*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methoxykarbonylfenylaminokarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(5)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexyl-methyl)-9-(4-(4-methoxyfenylmethoxykarbonyl)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 87(6)

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexyl-methyl)-9-(2-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)pyridin-5-yl-methyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 88

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1S)-1-hydroxy-1-cyklohexyl-methyl)-9-(4-(4-karboxyfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89(1)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-fenylmethyl-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89(2)

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89(3)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-hydroxymethyl-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89(4)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(pyridin-1-oxido-2-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 89(5)

(3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(pyridin-1-oxido-3-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 90

(3*R*)-1-(4-methoxyfenylmethyl)-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 90(1)

(3*R*)-1-fenylmethyl-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 90(2)

(3*R*)-1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-3-((1*R*)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 90(3)

(3R)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 90(4)

(3R)-1-(pyridin-3-ylmethyl)-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)-fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 91

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-cyklohexylmethyl-9-(4-(4-karboxy-fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 92

(3S)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(pyridin-1-oxido-2-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan 9-oxid

Sloučenina 93

1-butyl-2,5-dioxo-3-(morfolin-4-ylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 94

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-(N-hydroxykarbamoyl)fenyloxy)fenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 95

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)fenylkarbonyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan

Sloučenina 96

(3R)-1-butyl-2,5-dioxo-3-((1R)-1-hydroxy-1-cyklohexylmethyl)-9-(4-(4-methylaminokarbonylfenyl)fenyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undekan;

nicméně je třeba poznamenat, že rozsah vynálezu se neomezuje pouze na sloučeniny z tohoto seznamu.

Kromě toho jsou zvláště výhodnými sloučeninami sloučenina 3(1) a sloučenina 75(54), jejich kvarterní amoniové soli, jejich N-oxidy a jejich netoxické soli.

Není-li stanoveno jinak, spadají do rozsahu vynálezu i všechny isomery. Například alkylová skupina, alkoxy skupina a alkylenová skupina zahrnují přímé nebo větvené skupiny. Kromě toho do rozsahu vynálezu rovněž spadají isomery na dvojně vazbě, kruhu, kondenzovaném kruhu (*E*-, *Z*-, *cis*-, *trans*-isomer), isomery existující díky asymetrickým atomům uhlíku (*R*-, *S*-, α -, β -isomer, enantiomer, diastereomer), opticky aktivní isomery (*D*-, *L*-, *d*-, *l*-isomer), polární sloučeniny existující díky chromatografické separaci (polárnější sloučenina, méně polární sloučenina), vyvážené sloučeniny, jejich směsi při libovolných poměrech a racemické směsi.

Netoxické soli podle vynálezu zahrnují veškeré farmaceuticky přijatelné soli, například obecné soli, adiční soli kyselin a hydráty.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I lze převést na odpovídající soli konvenčními prostředky. Výhodné jsou netoxické a ve vodě rozpustné soli. Vhodné soli zahrnují například:

soli alkalických kovů (draselné nebo sodné atd.), soli kovů alkalických zemin (vápenaté nebo hořečnaté atd.), amonné soli a soli farmaceuticky přijatelných organických aminů (tetramethylamoniová sůl, triethylaminová sůl, methylaminová sůl, dimethylaminová sůl, cyklopentylaminová sůl, benzylaminová sůl, fenethylaminová sůl, piperidinová sůl, monoethanolaminová sůl, diethanolaminová sůl, tris(hydroxymethyl)aminová sůl, lysinová sůl, argininová sůl nebo *N*-methyl-*D*-glukaminová sůl atd.).

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I lze konvenčními prostředky převést na odpovídající adiční soli kyselin. Výhodné jsou ve vodě rozpustné soli. Vhodné soli zahrnují například: soli anorganických kyselin, např. hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan nebo dusičnan; soli organických kyselin, např. octan, trifluoracetát, laktát, vinan, oxalát, fumarát, maleát, citrát, benzoát, methansulfonát, ethansulfonát, benzen-sulfonát, toluensulfonát, isethionát, glukuronát nebo glukonát.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich soli lze konvenčními prostředky převést na odpovídající hydráty.

Kvarterními amoniiovými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých jsou atomy dusíku sloučenin obecného vzorce I kvarternizovány R^0 .

R⁰ znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou.

N-oxidy sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých jsou atomy dusíku sloučenin obecného vzorce I oxidovány.

Doprovodné léčivo podle vynálezu může mít formu souběžného podání nebo, jinými slovy, oddělenou výrobu a následné podání farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou složku derivát triaza-spiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniovou sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxickou sůl, a farmaceutické kompozice obsahující CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor. Souběžné podání zahrnuje současné podání a v určitém časovém odstupu. Při podání v určitém časovém odstupu lze nejprve podat sloučeninu obecného vzorce I a následně lze podat farmaceutickou kompozici obsahující jako účinné složky CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor. Rovněž je možné nejprve podat farmaceutickou kompozici obsahující jako účinné složky CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor a následně se podá sloučenina obecného vzorce I. Způsoby podání obou léčiv mohou být stejné nebo různé.

Kromě toho může mít doprovodné léčivo podle vynálezu formu jediné farmaceutické kompozice, ve které jsou současně obsaženy farmaceutická kompozice obsahující derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniovou sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxickou sůl a farmaceutická kompozice obsahující CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor. Způsobem podání farmaceutické kompozice je výhodně orální podání.

V rámci vynálezu CYP 3A4 inhibitor nezahrnuje pouze účinnou látku, která inhibuje CYP 3A4 ale rovněž účinnou látku, která působí jako substrát pro CYP 3A4 a je konkurenčně metabolizována pomocí CYP 3A4. Příklady zahrnují inhibitory HIV proteázy (např. indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir atd.), inhibitory ne-nukleosidové reverzní transkriptázy (např. delavirdin atd.), azolová antifungální činidla (např. ketokonazol, itrakonazol, mikonazol atd.), makrolidová antibiotika (např. erythromycin, clarithromycin atd.), imunosupresory (např. cyklosporin, tacrolimus atd.), blokátory kalciového kanálku (např. diltiazem, verapamil, nifedipin atd.), antihistaminika (např. cimetidin, astemizol, terfenadin, lovatidin atd.), antiarytmika (např. amiodaron, lidokain, chinidin, theophyllin, disopyramid, propafenon, bepridil atd.), protitumorová činidla (např. etoposid, flutamid, ifosfamid, toremifen, tamoxifen atd.), benzodiazepinové účinné látky (např. alprazolam, midazolam, triazolam atd.), antidepresiva (např. imipramin, buprenorphin, amitriptylin, clomipramin atd.), pohlavní hormony (např. testosteron, estradiol, progesteron atd.), adrenokortikální hormony (např. budesonid, kortison atd.), antihyperlipemická činidla (např. simvastatin, lovastatin, atorvastatin atd.), ergotaminové přípravky (např. dihydroergotamin, ergotamin atd.), anestetická analgetika (např. fentanyl, ethylmorfin atd.), léčiva pro léčbu astmatu (např. seratrovast, dextrin atd.), léčiva pro léčbu peptického vředu (např. omeprazol, lansoprazol atd.), regulátory aktivace enterického pohybu (např. cisaprid atd.), činidla pro léčbu dny (např. kolchicin atd.), kardiotonika (např. digitoxin atd.), antikoagulační činidla (např. warfarin atd.), analgetika (např. acetaminofen atd.), antitusika a expektoransy (např. kodein atd.),

činidla pro léčbu schizofrenie (např. pimozid atd.), tišící prostředky (např. diazepam atd.), činidla pro léčbu Hansenovy choroby (např. diafenylsulfon atd.), činidla pro léčbu poruchy erekce (např. sildenafil atd.) a další typy CYP 3A4 inhibitorů (např. grapefruitová šťáva atd.). Názvy v závorkách jsou generická označení příkladů účinných složek, přičemž CYP 3A4 inhibitory podle vynálezu rovněž zahrnují jejich netoxické soli.

V rámci vynálezu nezahrnuje P-gp inhibitor pouze účinnou látku, která inhibuje P-gp, ale rovněž účinnou látku, která působí jako substrát pro P-gp, a která je konkurenčně vylučována P-gp. Příklady zahrnují inhibitory HIV proteázy (např. indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir atd.), imunosupresory (např. cyklosporin, tacrolimus, PSC 833 atd.), antitumorová činidla (např. tamoxifen, doxorubicin, daunorubicin, vinblastin, vincristin, actinomycin, paclitaxel, teniposid, etoposid, docetaxel, mitomycin atd.), steroidy (např. aldosteron, hydrokortison, kortisol, kortikosteron, dexamethason atd.), blokátory kalciového kanálku (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nicardipin, nitrendipin, felodipin atd.), azolová antifungální činidla (např. ketokonazol, itrakonazol, mikonazol atd.), nová chinolonová antibakteriální činidla (např. fleroxacin, enoxacin, levofloxacin, norfloxacin atd.), pohlavní hormony (např. testosteron, estradiol, progesteron atd.), benzodiazepinové účinné látky (např. midazolam atd.), antihyperlipemická činidla (např. lovastatin, atorvastatin atd.), antihistaminika (např. terfenadin atd.), kardiotonika (např. digoxin atd.), antiarytmická činidla (např. chinidin, amiodaron, lidokain, propranolol, bepridil atd.), antihypertenzivní činidla (např. losartan, reserpin atd.),

koronární vazodilatátory (např. dipyridamol atd.), tišící prostředky (např. chlorpromazin atd.), antidepresiva (např. amitriptylin atd.), antiemetická činidla (např. ondansetron, domperidon), protiprůjmová činidla (např. loperamid atd.), narkotická analgetika (např. morfin atd.), léčiva pro léčbu dny (např. kolchicin atd.), makrolidové antibiotické látky (např. erythromycin, clarithromycin atd.), other P-gp inhibitory (např. d- α -tokoferylpolyethylenglykol 1000 sukcinát (dále může být označen jako TPGS), polyethylenglykol, poloxamer, polyethylenoxid, polyoxyethylenový derivát ricinového oleje, chrysin, (+)-taxifolin, naringenin, diosmin, quercetin, bergamottin, LY 335979, GG 918, reversin 121 a 205, rhodamin 123 atd.). Názvy v závorkách jsou generická označení příkladů účinných složek, přičemž P-gp inhibitory podle vynálezu rovněž zahrnují jejich netoxické soli.

CYP 3A4 Inhibitory a/nebo P-gp inhibitory použité v rámci vynálezu nezahrnují pouze sloučeniny, které jsou již známy, ale rovněž CYP 3A4 inhibitory a/nebo P-gp inhibitory které budou objeveny v budoucnu. CYP 3A4 Inhibitory a/nebo P-gp inhibitory použité v rámci vynálezu rovněž zahrnují inhibitory ve formě netoxické soli a ve formě proléčiva.

Zvláště výhodnými CYP 3A4 inhibitory a/nebo P-gp inhibitory jsou inhibitory HIV proteázy (např. indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir atd.), inhibitory ne-nukleotidové reverzní transkriptázy (např. delavirdin atd.), azolová antifungální činidla (např. ketokonazol, itrakonazol, mikonazol atd.) a jejich netoxické soli.

Kromě toho nejvýhodnějšími jsou inhibitory HIV proteázy (např. indinavir, sachinavir, ritonavir,

nelfinavir, amprenavir, lopinavir atd.) a inhibitory ne-nukleotidové reverzní transkriptázy (např. delavirdin atd.) mající terapeutický účinek v případě AIDS způsobujícího HIV infekci.

CYP 3A4 Inhibitory a/nebo P-gp inhibitory použitými v rámci vynálezu mohou být stejné nebo různé sloučeniny.

Toxicita sloučeniny podle vynálezu je velmi nízká a je posuzována za dostatečně bezpečnou pro použití jako léčivo.

Průmyslová využitelnost

Použití ve farmaceutických přípravcích:

Léčivo podle vynálezu může být použito jako preventivní a/nebo léčebné činidlo pro různé druhy zánětlivých onemocnění, astmatu, atopické dermatitidy, kopřivky, alergických onemocnění (alergické broncho-pulmonální aspergilózy, alergické eozinofilní gastro-enteritidy), nefritidy, nefropatie, hepatitidy, artritidy, chronického artikulárního revmatizmu, psoriázy, rinitidy, konjunktivitidy, ischemického reperfúzního poranění, roztroušené sklerózy, ulcerativní kolitidy, syndromu akutní respirační tísně, šoku doprovázeného bakteriální infekcí, diabetu mellitu, autoimunitního onemocnění, odhojení transplantátu, imunosuprese, rakovinových metastáz, AIDS a HIV.

Farmaceutický přípravek v případě, kdy se vynález použije jako souběžné léčivo a kdy se farmaceutická činidla podávají samostatně

Pokud se derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniová sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxická sůl a inhibitor isozymu 3A4 cytochromu P 450 a/nebo inhibitor P-glykoproteinu použijí jako samostatná farmaceutická činidla, potom se zpravidla podávají systémy nebo lokálně a orálně nebo parenterálně. V tom případě může být forma jednotlivých farmaceutických činidel stejná nebo různá.

Dávka se může měnit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti, příznaku, terapeutickém účinku, způsobu podání, době léčbě apod. Zpravidla se dávka, ve smyslu derivátu triazaspiro[5.5]undekanu, který je účinnou složkou, pohybuje v rozmezí od 1 mg do 1000 mg v případě jednotlivých podání dospělému jednou denně nebo několikrát denně orálně nebo v rozmezí od 0,1 mg do 100 mg v případě jednotlivých podání dospělému jednou denně nebo několikrát denně parenterálně (výhodně intravenózní cestou) nebo kontinuálním podáním do žíly během 1 až 24 hodin denně.

Jak již bylo popsáno výše, je samozřejmé, že se dávka mění v závislosti na různých podmínkách a platí tedy, že v některých případech může být dostačující nižší než výše definovaná dávka, zatímco v jiných případech může být nezbytné použití vyšší než výše definované dávky.

Pokud jde o podání sloučeniny podle vynálezu, tato sloučenina se užívá jako orální pevný přípravek a orální kapalný přípravek v případě orálního podání a jako injekce, topický přípravek, čípek, apod. v případě parenterálního podání.

Orální pevný přípravek pro orální podání zahrnuje tablety, pilulky, kapsle, prášky, granule apod. Kapsle zahrnují tvrdé i měkké kapsle.

V případě orálního pevného přípravku jako takového se alespoň jedna účinná složka použije buď jako taková nebo se smísí s excipienty (např. laktóza, mannitol, glukóza, mikrokrytalická celulóza, škrob atd.), pojivy (např. hydroxypropylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, metakřemičitan hlinitan hořečnatý atd.), dezintegračními činidly (např. vápenatý glykolát celulózy atd.), lubrikanty (např. stearát hořečnatý atd.), stabilizátory, solubilizačními činidly (např. kyselina glutamová, kyselina aspartová atd.), apod., následně se obvyklým způsobem zpracuje do formy farmaceutického přípravku. Pokud je to nezbytné, lze přípravek potáhnout potahovacím činidlem (např. cukr, želatina, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza ftalát atd.) nebo jej lze potáhnout dvěma nebo více vrstvami. Rovněž sem spadají kapsle vyrobené z absorbovatelné látky, jakou je například želatina.

Orální kapalný přípravek pro orální podání zahrnuje farmaceuticky přijatelná vodná činidla, suspenze, emulze, sirupy, elixíry apod. U takového kapalného přípravku se alespoň jedna účinná složka rozpustí, suspenduje nebo emulguje v běžně používaném ředidle (např. čisté vodě, ethanolu, jejich směsi atd.). Kapalný přípravek může dále obsahovat zvlhčovačlá, suspenzační činidla, emulgátory, sladidla, ochucovací činidla, aromatická činidla, konzervační látky, pufry, apod.

Injekční přípravek pro parenterální podání zahrnuje roztok, suspenzi, emulzi a pevný injekční přípravek, který se při použití rozpustí nebo suspenduje v rozpouštědle. Při

použití injekčního přípravku se rozpustí, suspenduje nebo emulguje alespoň jedna účinná složka v rozpouštědle. Rozpouštědlo, které lze použít, zahrnují destilovanou vodu pro injekci, fyziologický solný roztok, rostlinný olej, propylenglykol, polyethylenglykol, alkohol, jakým je například ethanol a jejich kombinace. Injekční přípravek může dále obsahovat stabilizátory, solubilizační činidla (kyselina glutamová, kyselina aspartová, Polysolvate 80 (registrovaná ochranná známka) atd.), suspenzační činidla, emulgátory, analgetická činidla, pufry, konzervační látky, apod. Vyrábějí se nebo připravují sterilizací v konečném kroku nebo za použití aseptických operací. Rovněž lze vyrobit aseptické pevné činidlo, jakým je například lyofilizovaný produkt, který se před použitím rozpustí ve sterilizované nebo asepticky destilované vodě pro injekci nebo v jiných rozpouštědlech a následně se použije.

Další přípravky pro parenterální podání zahrnují topické kapalně přípravky, masti, mazání, inhalační látky, spreje, prášky, pesary pro intravaginální podání apod., které obsahují alespoň jednu účinnou složku a které jsou formulovány běžnými způsoby.

Kromě běžně používaného ředidla, může sprej dále obsahovat stabilizátory, jakým je například hydrogen-siřičitan sodný, a pufry modifikující isotonicitu, jakým je například chlorid sodný, citrát sodný nebo kyselinu citronovou. Způsob výroby sprejů je podrobně popsán například v patentech US 2 868 691 a US 3 095 355.

Příprava, pokud se vynález použije ve formě jediné farmaceutické kompozice

Pokud jde o jednoduché farmaceutické kompozice podle vynálezu, lze je mísit s dalším farmaceuticky přijatelným nosičem, pokud jako účinnou složku obsahuje derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniovou sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxickou sůl a inhibitor izozymu 3A4 cytochromu P 450 a/nebo inhibitor P-glyko-proteinu.

Pokud se derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniovou sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxickou sůl a inhibitor izozymu 3A4 cytochromu P 450 a/nebo inhibitor P-glyko-proteinu použijí ve formě jednoduché farmaceutické kompozice, potom se za výhodnou formu této kompozice považuje orální přípravek. Farmaceutická kompozice použitá v rámci vynálezu pro léčbu a/nebo prevencí výše popsaných chorob se tedy zpravidla podaná systemicky a orálně.

Dávka se může měnit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti, příznaku, terapeutickém účinku, způsobu podání, době léčbě, apod. Zpravidla se dávka, ve smyslu derivátu triazaspiro[5.5]undekanu, který je účinnou složkou, pohybuje v rozmezí od 1 mg do 1000 mg na každé orální podání dospělé osobě, přičemž tato dávka se podává jednou denně nebo několikrát denně.

Jak již bylo popsáno výše, je samozřejmé, že dávka mění v závislosti na různých podmínkách a v některých případech může být tedy dostačující nižší než výše definovaná dávka, zatímco v jiných případech může být nezbytné použití vyšší než výše definované dávky.

Sloučenina podle vynálezu se v případě orálního podání použije ve formě interního pevného přípravku a interního kapalného přípravku.

Interní pevný přípravek pro orální podání zahrnuje tablety, pilulky, kapsle, prášky, granule, apod. Kapsle zahrnují tvrdé a stejně tak měkké kapsle.

U interního pevného přípravku se alespoň jedna účinná složka použije buď jako taková nebo se smísí s excipienty (např. laktóza, mannitol, glukóza, mikrokrystalická celulóza, škrob atd.), pojivy (např. hydroxypropylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, metakřemičitan hlinitan hořečnatý atd.), dezintegračními činidly (např. vápenatý glykolát celulózy atd.), lubrikanty (např. stearat hořečnatý atd.), stabilizátory, solubilizačními činidly (např. kyselina glutamová, kyselina aspartová atd.) apod. a následně zpracuje běžným způsobem do formy farmaceutického přípravku. Pokud je to nezbytné, lze přípravek potáhnout potahovacím činidlem (např. cukr, želatina, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza ftalát atd.) nebo jej lze potáhnout dvěma nebo více vrstvami. Rovněž jsou zahrnuty kapsle vyrobené z absorbovatelné látky, jakou je například želatina.

Interní kapalný přípravek pro orální podání zahrnuje farmaceuticky přijatelná vodná činidla, suspenze, emulze, sirupy, elixíry apod. U kapalného přípravku se alespoň jedna účinná složka rozpustí, suspenduje nebo emulguje v běžně používaném ředidlu (např. čistá voda, ethanol, jejich směs atd.). Kapalný přípravek může dále obsahovat zvlhčovačla, suspenzační činidla, emulgátory, sladidla, ochucovací činidla, aromatická činidla, konzervační látky, pufry, apod.

V rámci vynálezu se směšovací poměr sloučeniny obecného vzorce I ku CYP 3A4 inhibitoru a/nebo P-gp inhibitoru pohybuje v rozmezí, které poskytuje poměr „sloučenina obecného vzorce I“ ku „CYP 3A4 inhibitoru a/nebo P-gp inhibitoru“ 1:1000 až 1000:1. Výhodně se obě složky mísí v takovém poměru, že se dosáhne poměru „sloučenina obecného vzorce I“ ku „CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor“ 1:100 až 100:1 nebo, nejvýhodněji se obě složky mísí v takovém poměru, že se dosáhne poměru „sloučenina obecného vzorce I“ ku „CYP 3A4 inhibitor a/nebo P-gp inhibitor“ 1:20 až 20:1.

Vynález bude podrobněji popsán pomocí konkrétních příkladů provedení vynálezu; nicméně je třeba uvést, že tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, jenž je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Fakt, že výsledkem použití CYP 3A4 inhibitoru a/nebo P-gp inhibitoru v kombinaci s derivátem triazaspiro[5.5]-undekanu, který reprezentuje obecný vzorec I, je zvýšení plazmové koncentrace derivátu triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I, demonstrují následující experimenty.

Příklad 1

Hodnocení metabolických CYP molekulových druhů za použití mikrozómu lidských jater a CYP inhibitoru:

Zkoumala se metabolická reakce testované sloučeniny ve shromážděném mikrozómu lidských jater (Zenotec) v přítomnosti specifického inhibitoru pro každý CYP molekulový druh a na základě účinku každého inhibitoru se určil CYP molekulový druh, který se podílí na metabolismu.

Jako specifické inhibitory CYP molekulových druhů se použily následující inhibitory:

- α -Naftoflavon (CYP 1A2 inhibitor) 1 $\mu\text{mol/l}$ (konečná koncentrace)
- Sulfafenazol (CYP 2C9 inhibitor) 1 $\mu\text{mol/l}$ (konečná koncentrace)
- S-Mefenytain (CYP 2C19 inhibitor) 1 $\mu\text{mol/l}$ (konečná koncentrace)
- Chinidin (CYP 2D6 inhibitor) 1 $\mu\text{mol/l}$ (konečná koncentrace)
- Ketokonazol (CYP 3A4 inhibitor) 1 $\mu\text{mol/l}$ (konečná koncentrace)

Smíšený roztok, který obsahoval 100 mmol/l fosfátového pufru (pH 7,4), 0,05 mmol/l ethylendiamintetraoctanu disodného, 5 mmol/l chloridu hořečnatého, 1 $\mu\text{mol/l}$ testované sloučeniny, 0,2 mg/l mikrozómu lidských jater (8 mg/l pouze pro měření inhibiční rychlosti metabolismu při použití CYP 2C19) a jednotlivý inhibitor (všechny číselné hodnoty představují konečné koncentrace), se předinkuboval při 37°C a potom se přidáním 2 mmol/l NADPH zahájila reakce. Bezprostředně potom a po 60 min se jímalo 100 μl vzorku. Odebraný vzorek se bezprostředně přidá do 2 ml diethyletheru obsahujícího 400 μl destilované vody a 0,1 $\mu\text{g/l}$ vnitřní standardní látky, načež následovalo míchání a zastavení reakce. Po odstředování (2000 min^{-1} po dobu 3 min) se diethylether, který tvořil horní vrstvu, odebral a sušil ve vakuu. Zbytek se rozpustil ve 150 μl 0,01% TFA-80% acetonitrilu a 40 μl získaného roztoku se použilo pro měření. V tomto testu se neprovádělo žádné kvantitativní stanovení, ale z poměru ploch z kapalinové chromatografie s tandemovou hmotovou spektrometrii

(LC/MS/MS) se určí reziduální hodnota ku koncentraci sloučeniny bezprostředně po zahájení reakce.

Výsledky

Zkoumala se metabolická reakce mikrozómu lidských jater v přítomnosti specifických inhibitorů proti různým CYP, a zjistilo se, že metabolismus testované sloučeniny je signifikantně inhibován ketokonazolem, což je specifický inhibitor pro CYP 3A4 (tabulka 1).

Tabulka 1

Sloučenina č.	Residuální hodnota (%)	
	Ketokonazol (-)	Ketokonazol (+)
3 (1)	32,1	89,1
40 (70)	28,2	104,0
75 (53)	19,4	114,4
75 (54)	34,4	95,3

Nicméně při inhibici jiných molekulových druhů, než jakým je CYP 3A4, nedocházelo téměř k žádné inhibici metabolismu testované sloučeniny. Podobné výsledky se rovněž potvrdily i u dalších sloučenin obecného vzorce I. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že převážně CYP 3A4 metabolizoval derivát triazaspiro[5.5]-undekanu obecného vzorce I.

Příklad 2

Plazmová koncentrace sloučeniny při intravenózním podání u krysy v přítomnosti CYP 3A4 inhibitoru:

Způsob

Ketokonazol (50 mg/kg), tj. inhibitor proti CYP 3A4, se intraperitoneálně podal samcům SD krys. Po jedné hodině se intravenózně podala testovaná sloučenina (3 mg/kg). Po 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 60 min, 120 min a 240 min od podání testované sloučeniny, se z jugulární žíly krysy odebrala krev, která se odstřeďovala 10 min při 3000 min^{-1} za účelem získání plazmy. Do 150 μl výsledné plazmy se přidalo 5 ng 2-[4-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny]butyl-amino]-5-ethoxykarbonyl-4,6-dimethylpyrimidinu trihydrochloridu jako vnitřního standardu, proteiny se odstranily za použití ethanolu a plazmová koncentrace testované sloučeniny se změřila pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Z výsledné plazmové koncentrace testované sloučeniny se vypočetla plocha pod křivkou plazmové koncentrace vs. čas (AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$).

Výsledky

U testované sloučeniny 3(1), byla AUC v přítomnosti a za absence ketokonazolu 261,2, resp. 60,9 ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$), a v přítomnosti ketokonazolu AUC vzrostla přibližně 4krát oproti případu, kdy nebyl ketokonazol přítomen. AUC rovněž vzrostla přibližně 3krát u testované sloučeniny 75(54). Z výše uvedeného tedy vyplývá, že při použití CYP 3A4 inhibitor v kombinaci s derivátem triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I plazmová koncentrace derivátu triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I vzrůstá.

Příklad 3

Měření membránové propustnosti pro P-gp exprimující buňky:

Způsoby

Buňky, které expimovaly lidský MDR1 (LLC-GA-5-COL 150), a jejich mateřské buňky (LLC-PK 1) se inkubovaly až do dosažení spojení vrstvy ve 12jamkové plotně Transwell, čímž se připravila jednovrstvá membrána. Sloučenina 75(54) se pro účely měření naředila pufrém na koncentraci 10 μM (M 199, 26,2 mM NaHCO_3 , 10% FBS, 0,03% L-glutamin; pH 7,4). Při měření propustnosti membrány z lumenu do krevní cévy, se roztok účinné látky zaváděl do dutiny zatímco při měření propustnosti membrány z krevní cévy do lumenu se zavádí do krevní cévy a inkubace se prováděla za 37°C, 5% CO_2 a 90% relativní vlhkosti. Po uplynutí určité doby se odebral vzorek roztoku a za účelem zachování objemu se k odebranému objemu vzorku přidal pufr. Podobně se zkoumala propustnost membrány sloučeniny 75(54) v přítomnosti cyklosporinu A (zkráceně CsA; konečná koncentrace: 10 μM), což je inhibitor pro P-gp. Měření se provádělo 3krát. Všechny vzorky se hodnotily pomocí LS/MS/MS.

Výsledky

Propustnost membrány sloučeniny 75(54) ze strany lumenu byla u LLC-GA-5-COL 150 buněk menší než u LLC-PK 1 buněk a propustnost membrány ze strany krevní cévy byla naopak větší. Přidáním CsA, který je P-gp inhibitorem, se u LLC-GA-5-COL 150 buněk zvýšila propustnost membrány ze

strany lumenu a propustnost membrány ze strany krevní cévy se naopak snížila. Nicméně u LLC-PK 1 buněk nedošlo k žádné změně propustnosti membrány ani po přidání CsA (tabulka 2).

Tabulka 2

		Propustnost ($\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$)	
		z lumenu do krevní cévy	z krevní cévy do lumenu
PK 1	CsA (-)	35,3	18,8
	CsA (+)	41,9	20,8
COL 150	CsA (-)	2,06	34,3
	CsA (+)	25,6	18,6

Z výsledků vyplývá, že sloučenina 75(54) je substrátem pro P-gp. U buněk, u kterých se exprimoval P-gp, se vypouštění sloučeniny pomocí P-gp na stranu lumenu přidáním CsA snížilo a podpořila se přeprava do krevní cévy. To je pravděpodobně způsobeno skutečností, že funkce odběru sloučeniny na straně lumenu byla inhibována přidáním P-gp existujícím v buňkách na straně lumenu. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že se plazmová koncentrace derivátu triaza-spiro[5.5]undekanu obecného vzorce I zvyšuje, pokud se P-gp inhibitor použije v kombinaci s derivátem triazaspiro-[5.5]undekanu obecného vzorce I.

Příklad 4

Měření propustnosti Caco-2 v přítomnosti P-gp inhibitoru:

Způsoby

Buňky Caco-2 se inkubovaly ve 12jamkové plotně Transwell na kolagenem-potažené porézní polykarbonátové membráně dokud se nevytvořila jednovrstvá spojitá membrána Caco-2 buněk. Jednovrstvá membrána se preinkubovala 30 min v pufru pro měření (Hanksův pufr obsahující 10 mM HEPES a 15 mM glukózy; pH 7,0 ± 0,2), do kterého se přidal d- α -tokoferylpolyethylenglykol 1000 sukcinát, tj. P-gp inhibitor. Koncentrace účinné látky se nastavila na 10 μ M by pufr pro měření. Při měření propustnosti membrány z lumenu do krevní cévy se roztok účinné látky zaváděl do lumenu, zatímco při měření propustnosti membrány z krevní cévy do lumenu se zaváděl do krevní cévy a inkubace se prováděla při 37°C, 5% CO₂ a 90% relativní vlhkosti. Po uplynutí 1 h a 2 h od podání účinné látky se odebralo 200 μ l pufr pro měření obsahujícího roztok účinné látky a nahradilo novým puftrem pro měření. Měření se provádělo 2krát. Změřila se propustnost membrány za buněk prostého stavu a použila jako základní hodnota. Jako kontrolní hodnota se změřila propustnost Lucifer yellow. Všechny vzorky se hodnotily pomocí LC/MS. Permeační koeficient (P_{app}) se vypočetl podle následující rovnice.

$$P_{app} = (dc/dt) \cdot V_r / (A \cdot C_0)$$

V této rovnici, dc/dt znamená permeační rychlost po době zdržení; V_r znamená objem roztoku na straně donoru; A znamená měrný povrch; a C_0 znamená počáteční koncentraci roztoku na straně donoru.

Výsledky

V důsledku přidání TPGS, který je P-gp inhibítorem, se zvýšil permeační koeficient sloučeniny 75(54) ze strany lumenu, zatímco ze strany krevní cévy se tento koeficient snižuje (tabulka 3).

	Permeační koeficient (cm/s)	
	Z lumenu do krevní cévy	Z krevní cévy do lumenu
0,025% TPGS (-)	3,42	32,4
0,025% TPGS (+)	10,5	13

TPGS tedy snižuje vylučování sloučeniny mimo buňky a urychluje přepravu do krevní cévy. Je pravděpodobné, že funkce odebírání sloučeniny na vnější straně buněk je inhibována inhibicí P-gp existujícího na straně lumenu buněk. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že plazmová koncentrace derivátu triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I se při použití P-gp inhibítora v kombinaci s derivátem triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I zvyšuje.

Příklad 5

Plazmová koncentrace sloučeniny po orálním podání krysám v přítomnosti CYP 3A4 inhibitor:

Způsoby

Ketokonazol (50 mg/kg), tj. CYP 3A4 inhibitor, se intraperitoneálně podal samcům SD krysy. Po jedné hodině se orálně podalo 30 mg/kg testované sloučeniny. Po 15 min,

30 min, 60 min, 120 min, 240 min a 360 min od podání testované sloučeniny se z jugulární žíly krysy odebrala krev, která se 10 min odstředovala při 3000 min^{-1} , čímž se získala plazma. Do 150 μl výsledné plazmy se přidalo 5 ng 2-[4-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]butyl-amino]-5-ethoxykarbonyl-4,6-dimethylpyrimidinu trihydrochloridu, proteiny se odstranily za použití ethanolu a plazmová koncentrace testované sloučeniny se stanovila pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Z koncentrace testované sloučeniny ve výsledné plazmě se vypočetla plocha pod křivkou plazmové koncentrace vs. času (AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$).

Výsledky

U testované sloučeniny 75(54) se AUC zvýšila v přítomnosti ketokonazolu 10krát oproti případu, kdy není ketokonazol přítomen. Z výše uvedeného vyplývá, že při použití CYP 3A4 inhibitoru v kombinaci s derivátem triazaspiro[5.5]undekanu dochází ke zvýšení orální absorpce derivátu triazaspiro[5.5]-undekanu obecného vzorce I.

Příklad 6

Plazmová koncentrace sloučeniny po orálním podání kryšám v přítomnosti inhibitoru HIV proteázy:

Způsoby

Amprenavir, nelfinavir, ritonavir nebo sachinavir (10 mg/kg), které jsou inhibitorem HIV proteázy, a 10 mg/kg

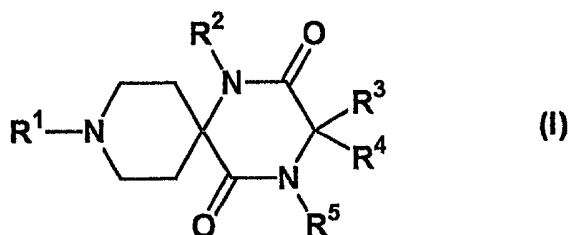
testované sloučeniny se ve stejném okamžiku orálně podalo samcům SD krysy. 15 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min a 360 min po podání testované sloučeniny se z jugulární žíly krys odebrala krev, která po dobu 10 min odstředovala při 3000 min^{-1} , čímž se získala plazma. Do 200 μl výsledné plazmy se přidalo 50 ng (3*S*)-1-butyl-2,5-dioxo-3-(2-methylpropyl)-9-)4-fenyloxyfenylmethyl)-1,4,9-triazaspiro[5.5]-undekanu jako vnitřního standardu. Potom se přidalo 300 μl destilované vody a 2000 μl diethyletheru, načež se vše dobře promíchalo a izolovala se diethyletherová vrstva, která se sušila ve vakuu. Suchá látka se rozpustila ve 150 μl 50% roztoku acetonitrilu obsahujícího 0,005 % kyseliny trifluoroctové a podrobila kapalinové chromatografii s tandemovou hmotovou analýzou (LC/MS/MS), pomocí které se stanovila plazmová koncentrace testované sloučeniny. Z koncentrace testované sloučeniny ve výsledné plazmě se vypočetla plocha pod křivkou plazmové koncentrace vs. času (AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$).

Výsledky

U testované sloučeniny 75(54) se AUC zvýšila 3,7krát, 3,4krát, 7,7krát a 1,7krát v přítomnosti amprenaviru, nelfinaviru, ritonaviru, resp. sachinaviru oproti případům, kdy nejsou tyto jednotlivé inhibitory HIV proteázy přítomny. Všechny tyto inhibitory HIV proteázy mají CYP 3A4 inhibiční účinek a z výše uvedeného vyplývá, že při použití inhibitoru HIV proteázy, který má CYP inhibiční účinek, v kombinaci s derivátem triazaspiro[5.5]undekanu obecného vzorce I vzrůstá orální absorpce derivátu triazaspiro[5.5]-undekanu obecného vzorce I.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku kombinaci triazaspiro[5.5]-undekanového derivátu obecného vzorce I



kde R¹ znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku,
- (5) -COR⁶,
- (6) -CONR⁷R⁸,
- (7) -COOR⁹,
- (8) -SO₂R¹⁰,
- (9) -COCOOR¹¹,
- (10) -CONR¹²COR¹³,
- (11) Cyl1 nebo
- (12) alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) -CONR⁷R⁸, (c) -COOR⁹, (d) -OR¹⁴, (e) -SR¹⁵, (f) -NR¹⁶R¹⁷, (g) -NR¹⁸COR¹⁹, (h) -SO₂NR²⁰R²¹ (i) -OCOR²², j) -NR²³SO₂R²⁴, (k) -NR²⁵COOR²⁶, (l) -NR²⁷CONR²⁸R²⁹, (m) Cyl1, (n) ketoskupiny nebo (o) -N(SO₂R²⁴)₂, kde

R^6 až R^9 , R^{11} až R^{21} , R^{23} , R^{25} a R^{27} až R^{29} každý nezávisle znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (5) Cycl, nebo
- (6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) Cycl, (b) atomu halogenu, (c) $-OR^{30}$, (d) $-SR^{31}$, (e) $-NR^{32}R^{33}$, (f) $-COOR^{34}$, (g) $-CONR^{35}R^{36}$, (h) $-NR^{37}COR^{38}$, (i) $-NR^{39}SO_2R^{40}$ nebo j) $-N(SO_2R^{40})_2$, nebo

R^7 a R^8 , R^{20} a R^{21} , R^{28} a R^{29} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(C2-6 \text{ alkylen})-O-(C2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(C2-6 \text{ alkylen})-S-(C2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(C2-6 \text{ alkylen})-NR^{195}-(C2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{195} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituované fenylovou skupinou, kde

R^{10} , R^{22} , R^{24} a R^{26} znamenají každý nezávisle

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) Cycl, nebo
- (5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) Cycl, (b) atomu halogenu, (c) $-OR^{30}$, (d) $-SR^{31}$, (e) $-NR^{32}R^{33}$, (f) $-COOR^{34}$, (g) $-CONR^{35}R^{36}$, (h) $-NR^{37}COR^{38}$, (i) $-NR^{39}SO_2R^{40}$ nebo k) $-N(SO_2R^{40})_2$, kde

R^{30} až R^{37} a R^{39} znamenají každý nezávisle, atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cyc1 nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc1, nebo

R^{35} a R^{36} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) -(C2-6 alkylen)-O-(C2-6 alkylen)-, 3) -(C2-6 alkylen)-S-(C2-6 alkylen)- nebo 4) -(C2-6 alkylen)-NR¹⁹⁶-(C2-6 alkylen)-, kde R^{196} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{38} a R^{40} znamenají každý nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cyc1 nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc1, přičemž

Cyc1 znamená C3-15 mono-, bi- nebo tri-(kondenzovaný nebo spiro)karbocyklický kruh nebo tříčlenný až patnáctičlenný mono-, bi- nebo tri-(kondenzovaný nebo spiro)-cyklický heterokruh obsahující 1 až 4 atomy dusíku, 1 až 3 atomy kyslíku a/nebo 1 až 3 atomy síry, kde může být Cyc1 případně substituován 1 až 5 R^{51} , přičemž

R^{51} znamená

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) atom halogenu,
- (5) nitroskupinu,
- (6) trifluormethylovou skupinu,
- (7) trifluormethoxyskupinu,
- (8) nitrilovou skupinu,
- (9) ketoskupinu,
- (10) Cyc2
- (11) -OR⁵²,
- (12) -SR⁵³,

- (13) $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$,
 (14) $-\text{COOR}^{56}$,
 (15) $-\text{CONR}^{57}\text{R}^{58}$,
 (16) $-\text{NR}^{59}\text{COR}^{60}$,
 (17) $-\text{SO}_2\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$,
 (18) $-\text{OCOR}^{63}$,
 (19) $-\text{NR}^{64}\text{SO}_2\text{R}^{65}$,
 (20) $-\text{NR}^{66}\text{COOR}^{67}$,
 (21) $-\text{NR}^{68}\text{CONR}^{69}\text{R}^{70}$,
 (22) $-\text{B}(\text{OR}^{71})_2$,
 (23) $-\text{SO}_2\text{R}^{72}$,
 (24) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{72})_2$,
 (25) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{72}$ nebo

(26) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) Cyc2, (c) $-\text{OR}^{52}$, (d) $-\text{SR}^{53}$, (e) $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, (f) $-\text{COOR}^{56}$ (g) $-\text{CONR}^{57}\text{R}^{58}$, (h) $-\text{NR}^{59}\text{COR}^{60}$, (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, (j) $-\text{OCOR}^{63}$, (k) $-\text{NR}^{64}\text{SO}_2\text{R}^{65}$, (l) $-\text{NR}^{66}\text{COOR}^{67}$, (m) $-\text{NR}^{68}\text{CONR}^{69}\text{R}^{70}$, (n) $-\text{B}(\text{OR}^{71})_2$, (o) $-\text{SO}_2\text{R}^{72}$, (p) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{72})_2$, (q) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{72}$ nebo (r) ketoskupiny, kde

R^{52} až R^{62} , R^{64} , R^{66} a R^{68} až R^{71} znamenají každý nezávisle
 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc2,
 6) $-\text{OR}^{73}$ nebo 7) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
 alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc2, $-\text{OR}^{73}$, $-\text{COOR}^{74}$ nebo $-\text{NR}^{75}\text{R}^{76}$ nebo

R^{57} a R^{58} , R^{61} a R^{62} , R^{69} a R^{70} , uvažované společně,
 znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2)
 $-(\text{C}2-6 \text{ alky-len})-\text{O}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{S}-$
 $-(\text{C}2-6 \text{ alky-len})-$ nebo 4) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{NR}^{197}-(\text{C}2-6 \text{ alky-}$

len)-, kde R^{197} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{63} , R^{65} , R^{67} a R^{72} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) Cyc2 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc2, $-OR^{73}$, $-COOR^{74}$ nebo $-NR^{75}R^{76}$,

R^{73} až R^{76} znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Cyc2 nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc2, přičemž

Cyc2 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc2 může být případně substituován 1 až 5 R^{77} , kde

R^{77} znamená

- 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- 2) atom halogenu,
- 3) nitroskupinu,
- 4) trifluormethylovou skupinu,
- 5) trifluormethoxyskupinu,
- 6) nitrilovou skupinu,
- 7) $-OR^{78}$,
- 8) $-NR^{79}R^{80}$,
- 9) $-COOR^{81}$,
- 10) $-SR^{82}$,
- 11) $-CONR^{83}R^{84}$,
- 12) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- 13) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- 14) ketoskupinu,
- 15) Cyc6,
- 16) $-NR^{161}COR^{162}$,
- 17) $-SO_2NR^{163}R^{164}$,

- 18) $-\text{OCOR}^{165}$,
 19) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$,
 20) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$,
 21) $-\text{NR}^{170}\text{COR}^{171}\text{R}^{172}$,
 22) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$,
 23) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$,
 24) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{173}$ nebo

25) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) $-\text{OR}^{78}$, (c) $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$, (d) $-\text{COOR}^{81}$, (e) $-\text{SR}^{82}$, (f) $-\text{CONR}^{83}\text{R}^{84}$, (g) ketoskupiny, (h) Cyc6, (i) $-\text{NR}^{161}\text{COR}^{162}$, (j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}\text{R}^{164}$, (k) $-\text{OCOR}^{165}$, (l) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$, (m) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$, (n) $-\text{NR}^{170}\text{COR}^{171}\text{R}^{172}$, (o) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$ (p) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$ nebo (q) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{173}$, kde

R^{78} až R^{84} , R^{161} až R^{164} , R^{166} , R^{168} a R^{170} až R^{172} znamenají každý nezávisle (a) atom vodíku, (b) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, (c) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (d) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (e) Cyc6, (f) $-\text{OR}^{174}$ nebo (g) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc6, $-\text{OR}^{174}$, $-\text{COOR}^{175}$, $-\text{NR}^{176}\text{R}^{177}$ nebo $-\text{CONR}^{178}\text{R}^{179}$ nebo

R^{83} a R^{84} , R^{163} a R^{164} , R^{171} a R^{172} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(\text{C}2-6 \text{ alky-len})-\text{O}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{S}-(\text{C}2-6 \text{ alky-len})-$ nebo 4) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{NR}^{198}-(\text{C}2-6 \text{ alky-len})-$, kde R^{198} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{165} , R^{167} , R^{169} a R^{173} znamenají každý nezávisle (a) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, (b) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, (c) alkynylovou skupinu se

2 až 8 atomy uhlíku, (d) Cyc6 nebo (e) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc6, $-OR^{174}$, $-COOR^{175}$, $-NR^{176}R^{177}$ nebo $-CONR^{178}R^{179}$,

R^{174} až R^{177} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) Cyc6 nebo 4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc6, nebo

R^{178} a R^{179} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) $-(C2-6 \text{ alkylen})-O-$ $-(C2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(C2-6 \text{ alkylen})-S-(C2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(C2-6 \text{ alkylen})-NR^{199}-(C2-6 \text{ alkylen})-$, kde R^{199} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

Cyc6 znamená monokarbocyklický kruh se 3 až 8 atomy uhlíku nebo tříčlenný až osmičlenný monocyklický heterokruh obsahující 1 až 4 atomy dusíku, 1 až 2 atomy kyslíku a/nebo 1 až 2 atomy síry, přičemž Cyc6 může být případně substituován 1 až 5 R^{180} , kde

R^{180} znamená

- (1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (2) atom halogenu,
- (3) nitroskupinu,
- (4) trifluormethylovou skupinu,
- (5) trifluormethoxyskupinu,
- (6) nitrilovou skupinu,
- (7) $-OR^{181}$,
- (8) $-NR^{182}R^{183}$
- (9) $-COOR^{184}$
- (10) $-SR^{185}$ nebo
- (11) $-CONR^{186}R^{187}$

R^{181} - R^{187} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) fenylovou skupinu nebo 4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{182} a R^{183} , R^{186} a R^{187} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) -(C2-6 alkylen)-O-(C2-6 alkylen)-, 3) -(C2-6 alkylen)-S-(C2-6 alkylen)- nebo 4) -(C2-6 alkylen)-NR²⁰⁰-(C2-6 alkylen)-, kde R^{200} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou;

R^2 znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (5) -OR⁹⁰,
- (6) Cyc3 nebo
- (7) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) -OR⁹⁰, (c) -SR⁹¹, (d) -NR⁹²R⁹³, (e) -COOR⁹⁴, (f) -CONR⁹⁵R⁹⁶, (g) -NR⁹⁷COR⁹⁸, (h) -SO₂NR⁹⁹R¹⁰⁰, (i) -OCOR¹⁰¹, (j) -NR¹⁰²SO₂R¹⁰³, (k) -NR¹⁰⁴COOR¹⁰⁵, (l) -NR¹⁰⁶CONR¹⁰⁷R¹⁰⁸, (m) Cyc3, (n) keto-skupiny nebo (o) -N(SO₂R¹⁰³)₂,

R^{90} až R^{100} , R^{102} , R^{104} a R^{106} až R^{108} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc3 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc3, nebo

R^{95} a R^{96} , R^{99} a R^{100} , R^{107} a R^{108} , uvažované společně, znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2) -(C2-6 alkylen)-O-(C2-6 alkylen)-, 3) -(C2-6 alkylen)-S-(C2-6 alkylen)- nebo 4) -(C2-6 alkylen)-NR²⁰¹-(C2-6 alkylen)-,

R^{201} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,

R^{101} , R^{103} a R^{105} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo 4) Cyc3, nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc3, Cyc3 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc3 může být případně substituován 1 až 5 R^{109} ,

R^{109} má stejný význam jako R^{51} ;

R^3 a R^4 znamenají každý nezávisle

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
- (5) -COOR¹²⁰,
- (6) -CONR¹²¹R¹²²,
- (7) Cyc4, nebo
- (8) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované 1 až 5 substituenty případně zvolenými z (a) atomu halogenu, (b) nitrilovou skupinu, (c) Cyc4, (d) -COOR¹²⁰, (e) -CONR¹²¹R¹²², (f) -OR¹²³,

- (g) $-\text{SR}^{124}$, (h) $-\text{NR}^{125}\text{R}^{126}$, (i) $-\text{NR}^{127}\text{COR}^{128}$, (j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{129}\text{R}^{130}$,
(k) $-\text{OCOR}^{131}$, (l) $-\text{NR}^{132}\text{SO}_2\text{R}^{133}$, (m) $-\text{NR}^{134}\text{COOR}^{135}$,
(n) $-\text{NR}^{136}\text{CONR}^{137}\text{R}^{138}$, (o) $-\text{S}-\text{SR}^{139}$, (p) $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{140}$,
(q) ketoskupiny, (r) $-\text{NR}^{145}\text{CONR}^{146}\text{COR}^{147}$ nebo (s) $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{133})_2$,
 R^{120} až R^{130} , R^{132} , R^{134} , R^{136} až R^{138} , R^{145} a R^{146} znamenají
každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až
8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy
uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku,
5) Cyc4 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo
alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované
Cyc4, atom halogenu, $-\text{OR}^{148}$, $-\text{SR}^{149}$, $-\text{COOR}^{150}$ nebo $-\text{NHCOR}^{141}$
 R^{121} a R^{122} , R^{129} a R^{130} , R^{137} a R^{138} , uvažované společně,
znamenají 1) alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 2)
 $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$, 3) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{S}-$
 $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-$ nebo 4) $-(\text{C}2-6 \text{ alkylen})-\text{NR}^{202}-(\text{C}2-6 \text{ alky-}$
 $\text{len})-$, kde R^{202} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1
až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu
s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou,
 R^{131} , R^{133} , R^{135} , R^{139} a R^{147} znamenají každý nezávisle
1) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou
skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2
až 8 atomy uhlíku, 4) Cyc4 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až
8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku
nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku
substituované Cyc4, atomem halogenu, $-\text{OR}^{148}$, $-\text{SR}^{149}$, $-\text{COOR}^{150}$
nebo $-\text{NHCOR}^{141}$,
 R^{140} znamená atom vodíku, $-\text{COOR}^{142}$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{143}$,
 R^{141} až R^{143} znamenají každý nezávisle 1) alkylovou
skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 2) alkenylovou skupinu se 2
až 8 atomy uhlíku, 3) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy
uhlíku, 4) Cyc4 nebo 5) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy
uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo

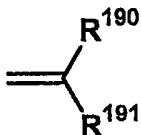
alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4,

R^{148} až R^{150} znamenají každý nezávisle 1) atom vodíku, 2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, 3) alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 4) alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, 5) Cyc4 nebo 6) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku substituované Cyc4,

Cyc4 má stejný význam jako Cyc1, přičemž Cyc4 může být případně substituován 1 až 5 R^{144} ,

R^{144} má stejný význam jako R^{51} , nebo

R^3 a R^4 , uvažované společně, znamenají



kde R^{190} a R^{191} znamenají každý nezávisle stejný význam jako R^3 nebo R^4 ;

R^5 znamená

- (1) atom vodíku,
- (2) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- (3) Cyc5 nebo
- (4) alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou Cyc5

kde Cyc5 má stejný význam jako Cyc1, a kde je Cyc5 případně substituován 1 až 5 R^{160}

R^{160} má stejný význam jako R^{51} ,

jeho kvarterní amoniové soli, jeho N-oxidu nebo jeho netoxické soli a

alespoň jednoho z inhibitorů isozymu cytochromu P 450 a/nebo alespoň jednoho z P glykoproteinů.

2. Farmaceutická kompozice obsahující kombinaci podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniová sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxická sůl a alespoň jeden inhibitor izozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo alespoň jeden inhibitor P-glykoproteinu jako účinné složky podávají jako samostatná farmaceutická činidla.

3. Farmaceutická kompozice obsahující kombinaci podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou derivát triazaspiro[5.5]undekanu, jeho kvarterní amoniová sůl nebo jeho N-oxid nebo jeho netoxická sůl a alespoň jeden inhibitor izozymu 3A4 cytochromu P450 a/nebo alespoň jeden inhibitor P-glykoproteinu jako účinné složky obsaženy v jediném farmaceutickém přípravku.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že inhibitorem izozymu 3A4 cytochromu P450 v nároku 1 je účinná látka, která inhibuje izozym 3A4 cytochromu P450, a účinná látka, která je substrátem pro izozym 3A4 cytochromu P450.

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou, která inhibuje izozym 3A4 cytochromu P 450 nebo účinná látka, která je substrátem pro izozym 3A4 cytochromu P 450 popsaná v nároku 4, je inhibitor HIV proteázy, inhibitor ne-nukleotidové reverzní transkriptázy, azolové antifungální činidlo, makrolidové antibiotikum, imunosupresor, blokátor kalciového kanálku,

antihistaminikum, antiarytmikum, antitumorové činidlo, benzodiazepinová účinná látka, antidepresivum, pohlavní hormon, adrenokortikální hormon, antihyperlipemické činidlo, ergotaminový přípravek, anestetická analgetika, léčivo pro léčbu astmatu, léčivo pro léčbu peptického vředu, regulátor aktivace enterického pohybu, léčivo pro léčbu dny, kardiotonika, antikoagulant, analgetikum, antitusikum/expektorans, činidlo pro léčbu schizofrenie, tišící prostředek, činidlo pro léčbu Hansenovy choroby, léčivo pro léčbu poruchy erekce nebo grapefruitová šťáva.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, **vyznačující se tím, že**

inhibitorem HIV proteázy je indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir nebo lopinavir;

inhibitorem ne-nukleotidové reverzní transkriptázy je delavirdin;

azolovým antifungálním činidlem je ketokonazol, itrakonazol nebo mikonazol;

makrolidovým antibiotikem je erythromycin nebo clarithromycin;

imunosupresorem je cyklosporin nebo tacrolimus;

blokátorem kalciového kanálku je diltiazem, verapamil nebo nifedipin;

antihistaminikem je cimetidin, astemizol, terfenadin nebo lovatidin;

antiarytmikem je amiodaron, lidokain, chinidin, theophyllin, disopyramid, propafenon nebo bepridil;

antitumorovým činidlem je etoposid, flutamid, ifosfamid, toremifen nebo tamoxifen;

benzodiazepinovou účinnou látkou je alprazolam, midazolam nebo triazolam;

antidepresivem je imipramin, buprenorphin, amitriptylin nebo clomipramin;

pohlavním hormonem je testosteron, estradiol nebo progesteron;

adrenokortikálním hormonem je budesonid nebo kortison;

antihyperlipemickým činidlem je simvastatin, lovastatin nebo atorvastatin;

ergotaminovým přípravkem je dihydroergotamin nebo ergotamin;

anestetickým analgetikem je fentanyl nebo ethylmorfin;

léčivem pro léčbu astmatu je seratrodist nebo dextrin;

léčivem pro léčbu peptického vředu je omeprazol nebo lansoprazol;

regulátorem aktivace enterického pohybu je cisaprid;

léčivem pro léčbu dny je kolchicin;

kardiotonikem je digitoxin;

antikoagulant je warfarin;

analgetikem je acetaminofen;

antitusikem/expektoransem je kodein; a

činidlem pro léčbu schizofrenie je pimozid;

tišícím prostředkem je diazepam;

činidlem pro léčbu Hansenovy choroby je diafenylsulfon;

léčivem pro léčbu poruchy erekce je sildenafil; nebo dalším inhibítorem isozymu 3A4 cytochromu P 450 je grapefruitová šťáva.

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že inhibítorem P-glykoproteinu popsáným v nároku 1 je účinná látka, která inhibuje P-glykoprotein, a účinná látka, která je substrátem pro P-glykoprotein.

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou, která inhibuje P-glykoprotein, nebo účinnou látkou, která je substrátem pro P-glykoprotein popsaný v nároku 7 je inhibitor HIV proteázy, imunosupresor, antitumorové činidlo, steroid, blokátor kalciového kanálku, azolové antifungální činidlo, nové chinolonové antibakteriální činidlo, pohlavní hormon, benzodiazepinová účinná látka, antihyperlipemické činidlo, antihistaminikum, kardiotonikum, antiarytmikum, antihypertenzivní činidlo, koronární vazodilatátor, tišící prostředek, antidepresivum, antiemetické činidlo, protiprůjmové činidlo, narkotické analgetikum, léčivo pro léčbu dny, makrolidová antibiotická látka, d- α -tokoferylpolyethylenglykol 1000 sukcinát, polyethylenglykol, poloxamer, polyethylenoxid, polyoxyethylenový derivát ricinového oleje, chrysin, (+)-taxifolin, naringenin, diosmin, quercetin, bergamottin, LY 335979, GG 918, reversin 121 nebo reversin 205, rhodamin 123 nebo jejich netoxická sůl.

9. Farmaceutická kompozice podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že

inhibitorem HIV proteázy je indinavir, sachinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir nebo lopinavir;

imunosupresorem je cyklosporin, tacrolimus nebo PSC 833;

antitumorovým činidlem je tamoxifen, doxorubicin, daunorubicin, vinblastin, vincristin, actinomycin, paclitaxel, teniposid, etoposid, docetaxel nebo mitomycin;

steroidem je aldosteron, hydrokortison, kortisol, kortikosteron nebo dexamethason;

blokátorem kalciového kanálku je diltiazem, verapamil, nifedipin, nicardipin, nitrendipin nebo felodipin;

azolovým antifungálním činidlem je ketokonazol, itra-
konazol nebo mikonazol;

novým chinolonovým antibakteriálním činidlem je flero-
xacin, enoxacin, levofloxacin nebo norfloxacin;

pohlavním hormonem je testosteron, estradiol nebo
progesteron;

benzodiazepinovou účinnou látkou je midazolam;

antihyperlipemickým činidlem je lovastatin nebo ator-
vastatin;

antihistaminikem je terfenadin;

kardiotonikem je digoxin;

antiarytmickým činidlem je chinidin, amiodaron,
lidokain, propranolol nebo bepridil;

antihypertenzivním činidlem je losartan nebo reserpin;

koronárním vazodilatátorem je dipyridamol;

tišícím prostředkem je chlorpromazin;

antidepresivem je amitriptylin;

antiemetickým činidlem je ondansetron nebo domperidon;

protiprůjmovým činidlem je loperamid;

narkotickým analgetikem je morfin;

léčivem pro léčbu dny je kolchicin;

makrolidovou antibiotickou látkou je erythromycin nebo
clarithromycin;

nebo dalším P-gp inhibitorem je d- α -tokoferylpoly-
ethylenglykol 1000 sukcinát, polyethylenglykol, poloxamer,
polyethylenoxid, polyoxyethylenový derivát ricinového
oleje, chrysin, (+)-taxifolin, naringenin, diosmin,
quercetin, bergamottin, LY 335979, GG 918, reversin 121
nebo reversin 205 nebo rhodamin 123.

10. Činidlo pro prevenci a/nebo léčbu různých
zánětlivých onemocnění, astmatu, atopické dermatitidy,

kopřivky, alergických onemocnění (alergické broncho-pulmonální aspergilózy, alergické eozinofilní gastro-enteritidy), nefritidy, nefropatie, hepatitidy, artritidy, chronického artikulárního revmatizmu, psoriázy, rinitidy, konjunktivitidy, ischemického reperfúzního poranění, roztroušené sklerózy, ulcerativní kolitidy, syndromu akutní respirační tísně, šoku doprovázeného bakteriální infekcí, diabetu mellitus, autoimunitního onemocnění, odhojení transplantátu, imunosuprese, rakovinových metastáz nebo AIDS, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmaceutickou kompozici podle nároku 1.

11. Činidlo pro prevenci a/nebo léčbu HIV, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmaceutickou kompozici podle nároku 1.