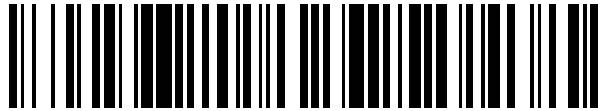


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 304**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 221/20 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2004 E 04760368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 1622569**

54 Título: **Derivados azaespiro alcanos como inhibidores de metaloproteasas**

30 Prioridad:

24.04.2003 US 466159 P
06.01.2004 US 534501 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2016

73 Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

YAO, WENQING;
ZHOU, JINCONG;
XU, MEIZHONG;
ZHANG, FENGLEI y
METCALF, BRIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 563 304 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Derivados azaespiro alcanos como inhibidores de metaloproteasas**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos azaespiro alcanos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y trastornos asociados con la actividad metaloproteasa, incluida la actividad de sheddasas y adamalinas (ADAM).

10 La presente invención se refiere solamente al alcance del actual conjunto de reivindicaciones tal como se definen. Todas las demás estructuras y fórmulas en la descripción son formas de realización de referencia.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mayoría de los tejidos viven en equilibrio dinámico altamente regulado en el que se forma nuevo tejido y el tejido existente se degrada y elimina. La degradación de la matriz extracelular (ECM), incluidas las membranas de tejido conectivo y basales, es efectuada por las metaloproteinasas que se liberan a partir de tejido conectivo y células inflamatorias invasoras.

20 La actividad excesiva no regulada de estas enzimas puede dar como resultado la destrucción no deseada del tejido, y su actividad está regulada a nivel de la transcripción, por la activación controlada de la proenzima latente y, después de la traducción, por factores inhibidores específicos intracelulares tales como TIMP ("inhibidores tisulares de metaloproteinasas") o por inhibidores de proteinasas más generales, tales como α 2-macroglobulinas.

25 Se sabe que varias metaloproteasas estructuralmente relacionadas (MP) desempeñan un papel importante en la degradación de las proteínas estructurales. Estas metaloproteasas actúan por lo general sobre la matriz intercelular, y por lo tanto están involucradas en la degradación y remodelación de tejido. Tales proteínas han sido denominadas metaloproteasas o MP. Hay varias familias diferentes de MP, clasificadas por homología de secuencia. En la técnica se describen varias familias de MP conocidas, así como ejemplos de las mismas.

35 Estas MP incluyen metaloproteasas de matriz [MMP], zinc metaloproteasas, muchas de las metaloproteasas unidas a la membrana, enzimas convertidoras de TNF, enzimas convertidoras de angiotensina (ACE), desintegrinas, incluidas las ADAM (véase Wolfsberg *et al.*, 131 J. Cell Bio. 275-78, 25 de octubre de 1995), y las encefalininas. Los ejemplos de MP incluyen la colagenasa de fibroblasto de piel humana, la gelatinasa de fibroblasto de piel humana, la colagenasa de esputo humano, la agrecanasa y la gelatinasa, y la estromelina humana. Se cree que la colagenasa, la estromelina, la agrecanasa y las enzimas relacionadas son importantes en la mediación de la sintomatología de varias enfermedades.

40 Las zinc proteasas se subdividen según la estructura primaria de sus sitios catalíticos e incluyen los subgrupos gluzincina, metzincina, inuzincina, carboxipeptidasa y DD-carboxipeptidasa (Hooper NM, 1994, FEBS Lett, 354:1-6). El subgrupo metzincina se divide adicionalmente en serralisinas, astacinas, matrixinas y adamalinas (Stocker W. y Bode W., 1995, Curr. Opin. Struct. Biol., 5:383-390).

45 Las matrixinas incluyen las metaloproteasas de matriz o MMP. Las MMP constituyen una familia de metaloproteasas que contienen zinc estructuralmente similares, que están implicadas en la remodelación y la degradación de proteínas de matriz extracelular, tanto como parte de procesos fisiológicos normales como en estados patológicos. Para una revisión véase Bode, W. *et al.*, 1996, Adv. Exp. Med. Biol., 389:1-11. El tejido conectivo, los componentes de la matriz extracelular y las membranas basales son los materiales biológicos que proporcionan rigidez, diferenciación, sitios de fijación y, en algunos casos, elasticidad a los sistemas biológicos. Los componentes de los tejidos conectivos incluyen, por ejemplo, colágeno, elastina, proteoglicanos, fibronectina y laminina que forman el armazón para todos los tejidos humanos. En condiciones normales, los procesos de renovación y/o reparación del tejido conjuntivo están controlados y en equilibrio. La pérdida de este equilibrio, por la razón que sea, conduce a varias patologías. La inhibición de las enzimas responsables de la pérdida de equilibrio proporciona un mecanismo de control para esta descomposición del tejido y, por lo tanto, un tratamiento para estas enfermedades. La degradación incontrolada del tejido conectivo por las metaloproteasas es una característica de muchos estados patológicos.

60 Además de un papel en la regulación de la matriz extracelular, también hay pruebas que sugieren que las MMP intervienen en la migración de células inflamatorias a los tejidos (Moscatelli D. y Rifkin DB., 1988, Biochim. Biophys. Acta, 948:67-85). Varios informes han demostrado que diversas MMP pueden activar diversas proteínas no de la matriz importantes, incluidas citocinas, quimiocinas, integrinas, y péptidos antimicrobianos (véase Parks WC, 2002, J. Clin. Invest., 110:613-4). Muchas de las MMP humanas están sobreexpresadas en tumores humanos y están asociadas con la degradación del tejido peritumoral y la formación de metástasis. Otra función importante de determinadas MMP es activar diversas enzimas, incluidas otras MMP, mediante la escisión de los prodominios de sus dominios proteasa. Por lo tanto, algunas MMP actúan para regular las actividades de otras MMP, por lo que esa

65

sobreproducción de una MMP puede conducir a una excesiva proteólisis de la matriz extracelular por parte de otra. También se ha descrito que las MMP pueden escindir y, por lo tanto, inactivar los inhibidores endógenos de otras proteinasas tales como la elastasa (Winyard PG *et al.*, 1991, FEBS Letts, 279:91-94). Por lo tanto, los inhibidores de las MMP podrían influir en la actividad de otras proteinasas destructoras modificando el nivel de sus inhibidores endógenos. Además, el aumento o el mantenimiento de los niveles de un inhibidor endógeno o administrado de serina proteasa apoya el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como el enfisema, enfermedades pulmonares, enfermedades inflamatorias y enfermedades debidas al envejecimiento tales como la pérdida de elasticidad y resiliencia de la piel o de los órganos. Por lo tanto, las MMP no deben considerarse únicamente como proteinasas del catabolismo de la ECM, sino más bien como enzimas de procesamiento extracelular implicadas en la regulación de eventos de señalización célula-ECM y célula-célula.

Las adamalisininas incluyen las reprotinasas, metaloproteasas de veneno de serpiente y las ADAM. Las ADAM (un dominio desintegrina y metaloproteasa) son una familia de glicoproteínas transmembrana de tipo I que son importantes en diversos procesos biológicos, tales como la adhesión celular y el "shedding" proteolítico (corte proteolítico que conduce a la liberación del dominio extracelular) de receptores de superficie celular. Se han identificado miembros de la familia ADAM a partir de fuentes de mamíferos y de no mamíferos, incluidos *Xenopus*, *Drosophila* y *Caenorhabditis elegans*. Los miembros de la familia tienen un diseño modular, caracterizado por la presencia de actividades de unión al receptor de metaloproteasas y de integrina, y un dominio citoplasmático que en muchos miembros de la familia especifica sitios de unión para diversas proteínas de transducción de señales. Se ha atribuido a la familia ADAM el control de la fusión de membranas, el shedding de receptores del factor de crecimiento, factores de crecimiento y citocinas, y la migración celular, así como procesos tales como el desarrollo muscular, la fertilización, la neurogénesis y la determinación del destino celular. La pérdida de la regulación puede conducir a enfermedades y patologías. Se ha demostrado que patologías tales como la infertilidad, la inflamación y el cáncer implican a miembros de la familia ADAM. Para una revisión, véase Wolfsberg TG y White JM, 1998, ADAM metalloproteinases, en Handbook of Proteolytic Enzymes (Barrett AJ, Rawlings ND y Woessner JF, eds.), p. 1310-1313, Academic Press, Londres, así como Seals DF y Courtneidge SA, 2003, Genes and Development, 17:7-30.

Algunos ejemplos específicos de metaloproteasas ADAM importantes incluyen la enzima convertidora de TNF- α , TACE o ADAM17, que es actualmente una diana importante para los fármacos antiinflamatorios (Moss ML *et al.*, 2001, Drug Discov Today, 6:417-426 y Black RA, 2002, Int J Biochem Cell Biol, 34:1-5). Es probable que otros miembros de la familia sean también buenas dianas terapéuticas. Se ha informado que ADAM8 se expresa casi exclusivamente en células del sistema inmunitario, particularmente linfocitos B, monocitos, eosinófilos y granulocitos. Por lo tanto, ADAM8 representa una diana terapéutica para enfermedades inmunitarias humanas. ADAM15 se encuentra en las células endoteliales de vena umbilical cultivadas y músculo liso de la aorta humana. Aunque ADAM15 no se expresa en los vasos sanguíneos normales, se ha detectado en lesiones ateroscleróticas en desarrollo (Herren B *et al.*, 1997, FASEB J., 11:173-180), y también ha demostrado estar regulada positivamente en cartílago humano artrósico en comparación con el normal (Bohm BB *et al.*, 1999, Arthritis Rheum., 42:1946-1950). Por lo tanto ADAM15 puede ser importante en la aterosclerosis y enfermedades de degeneración del cartílago. La expresión específica de linfocitos de la ADAM28 sugiere que puede tener una función inmunitaria importante.

Se cree que la producción excesiva de IgE es un mediador principal de las respuestas alérgicas. CD23, el receptor de baja afinidad para IgE, está sujeto a la liberación proteolítica dependiente de metaloproteasas tipo ADAM de fragmentos extracelulares solubles, que han demostrado inducir la regulación positiva de la producción de IgE y la inducción de citocinas inflamatorias (véase Novak N *et al.*, 2001, Curr Opin Immunol, 13:721-726 y Mayer RJ *et al.*, 2002, Inflamm Res., 51:85-90). Se han observado niveles aumentados de CD23 soluble en el asma alérgica, en la leucemia linfocítica B crónica y en la artritis reumatoide. La inhibición de la(s) enzima(s) responsable(s) del procesamiento de CD23 puede ofrecer un enfoque terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades inmunitarias. Las metaloproteasas ADAM también parecen ser responsables de la liberación o shedding de receptores solubles (por ejemplo, CD30 y receptores para TNF), moléculas de adhesión (por ejemplo, L-selectina, ICAM-1, fibronectina), factores de crecimiento y citocinas (por ejemplo, ligando Fas, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF IL-6, IL-1, TSH y MCSF), y receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, miembros de la familia EGFR, tales como Her-2 y Her-4, a los que se ha atribuido la patogénesis de diferentes tipos de cáncer (Yarden Y y Sliwkowski MX, 2001, Nature Reviews 2:127-137). Por ejemplo, Her-2 está sobreexpresado en el 25%-30% de los cánceres de mama humanos, y se asocia con un aumento del riesgo de recidiva y muerte (Slamon DJ *et al.*, 1987, Science, 235:177-182). Recientemente se ha demostrado que ADAM17 es fundamental para el shedding regulado de Her-4 (Rio C *et al.*, 2000, J Biol Chem, 275:10379-10387). La proteasa responsable de la escisión de Her-2, conocida como Her-2 sheddasa, es una MMP desconocida que también puede ser un miembro de la familia ADAM (Codony-Servat J *et al.*, 1999, Cancer Res 59:1196-1201). Por lo tanto, la modulación de esta actividad podría tener un papel importante en la modulación de la enfermedad humana. Para una revisión de la actividad sheddasa de las ADAM véase Moss ML y Lambert MH, 2002, Essays Biochem, 38:141-153.

Las proteasas ADAM-TS se han identificado como miembros de la familia ADAM. Estas proteínas son novedosas en cuanto a que contienen motivos tipo I de trombospondina (TS) únicos además de algunos de los dominios estructuralmente conservados de otros miembros de la familia ADAM. Las ADAMTS también se distinguen de las ADAM por su ausencia de dominios ricos en cisteína, tipo EGF, transmembrana, y citoplasmáticos. Las proteínas ADAM-TS también han demostrado estar asociadas con varias patologías o estados patológicos humanos.

Por ejemplo, ADAMTS-1 es un gen selectivo de tumor expresado en células tumorales de colon y también es una proteína asociada con la inflamación. Un ortólogo humano de ADAMTS-1, conocido como METH-1, y la proteína relacionada METH-2 han demostrado recientemente tener actividad antiangiogénica, y estos u otros miembros de la familia ADAMTS pueden desempeñar papeles importantes en la regulación del desarrollo vascular. Se ha atribuido a ADAMTS-2 el desarrollo normal de la piel. Esta enzima se conoce desde hace tiempo como procolágeno N-proteinasa, una proteinasa que elimina proteolíticamente los aminopéptidos en el procesamiento de los procolágenos tipo I y tipo II a colágenos, y se demostró que era defectuosa en la piel de individuos con el trastorno hereditario de tejido conectivo Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VIIC. ADAMTS-4 y ADAMTS-11 se conocen como agrecanasa-1 y -2 debido a su capacidad para escindir sitios específicos en el agrecano, un proteoglicano que mantiene las propiedades mecánicas del cartílago. Se ha atribuido a la progresiva degradación y empobrecimiento en agrecano enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis y enfermedades inflamatorias de las articulaciones tales como la artritis reumatoide. Para una revisión de las metaloproteasas ADAMTS véase Tang BL, 2001, Int J Biochem Cell Biol, 33:33-44 y Kaushal GP y SV Shah, 2000, J. Clin. Invest. 105:1335-1337.

Las metaloproteasas son una de las anteriores clases de proteinasas y se encuentran en bacterias, hongos, así como en organismos superiores. Muchas enzimas contienen la secuencia HEXXH, que proporciona dos ligandos de histidina para el zinc mientras que el tercer ligando es bien un ácido glutámico (termolisina, neprilisina, alanil aminopeptidasa) o una histidina (astacina). Otras familias presentan un modo distinto de unión del átomo de Zn. Por lo tanto, se han aislado metaloproteasas a partir de varias fuentes procarióticas y eucarióticas. Las metaloproteasas ácidas se han aislado a partir de venenos de serpientes de cascabel y *Agkistrodon contortrix laticinctus*. Las metaloproteasas neutras, específicamente aquellas con una actividad óptima a pH neutro, se han aislado, por ejemplo, de *Aspergillus sojae*. Las metaloproteasas alcalinas, por ejemplo, se han aislado de *Pseudomonas aeruginosa* y del insecto patógeno *Xenorhabdus luminescens*. La inhibición de metaloproteasas microbianas puede conducir a la inhibición del crecimiento y representa una estrategia antibiótica. La inhibición de metaloproteasas asociadas con veneno de serpiente o toxicidad de insectos también puede conducir a nuevas estrategias terapéuticas.

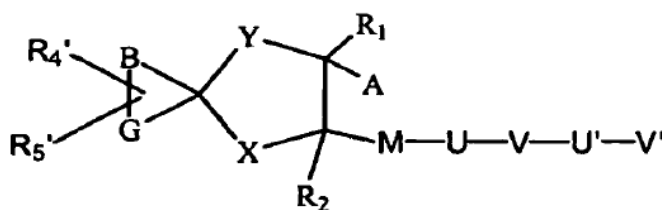
Se han analizado en la literatura posibles indicaciones terapéuticas de los inhibidores de MP. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 6.500.847 (Bayer Corporation), la patente de EE.UU. Nº 6.268.379 (DuPont Pharmaceuticals Company), la patente de EE.UU. Nº 5.968.795 (Bayer Corporation), la patente de EE.UU. Nº 5.892.112 (Glycomed Incorporated y la Universidad de Florida), y la patente de EE.UU. Nº 5.872.152 (British Biotech Pharmaceuticals Limited). Algunos ejemplos en los que la inhibición de la actividad metaloproteasa sería beneficiosa incluyen: a) la osteoartritis, b) enfermedades y afecciones reumáticas, tales como una enfermedad autoinmunitaria, la artritis reumatoide, c) la artritis séptica, d) el cáncer, incluido el crecimiento tumoral, la metástasis tumoral y la angiogénesis, e) enfermedades periodontales, f) la ulceración corneal, epidérmica o gástrica (pueden producirse afecciones ulcerosas en la córnea como resultado de quemaduras por álcalis o como resultado de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, *Herpes simplex* y virus vaccinia), g) proteinuria, h) diversas enfermedades cardiovasculares y pulmonares, tales como la aterosclerosis, los episodios trombóticos, un ateroma, el choque hemodinámico, la angina inestable, la restenosis, la insuficiencia cardíaca, i) enfermedades aneurismáticas incluidas las de la aorta, el corazón o el cerebro, j) el control de la natalidad, k) la epidermólisis ampollar distrófica, l) la pérdida degenerativa de cartílago después de una lesión articular traumática, m) osteopenias y otras enfermedades de pérdida ósea anormal incluida la osteoporosis, n) la enfermedad de la articulación temporomandibular, o) enfermedades pulmonares tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, p) enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso tales como la esclerosis múltiple, q) enfermedades metabólicas incluida la diabetes (con degradación de colágeno potenciada) y la obesidad por insulinoresistencia, la degeneración macular y la retinopatía diabética mediada por angiogénesis, la caquexia, el envejecimiento prematuro de la piel, r) la alteración de la cicatrización, incluidas las quemaduras, s) úlceras por decúbito, t) trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos incluidos el ictus, el traumatismo medular y craneoencefálico, la esclerosis lateral amiotrófica, la angiopatía amiloide cerebral, lesiones del SNC en el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, las enfermedades por priones, la miastenia grave, y la distrofia muscular de Duchenne, u) el dolor, v) la encefalomiелitis autoinmunitaria y w) enfermedades relacionadas con la producción y/o señalización de TNF α tales como una gran diversidad de enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras, incluidas la fiebre reumática aguda, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la alergia, las enfermedades periodontales, la hepatitis, la resorción ósea, la sepsis, la sepsis gram negativa, el choque séptico, el choque endotóxico, el síndrome de choque tóxico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, las reacciones de Jarisch-Herxheimer, el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, las enfermedades fibróticas pulmonares agudas, la sarcoidosis pulmonar, las enfermedades respiratorias alérgicas, la silicosis, la neumoconiosis de los mineros del carbón, la lesión alveolar, la insuficiencia hepática, la enfermedad hepática durante la inflamación aguda, la hepatitis alcohólica grave, la malaria incluida la malaria por *Plasmodium falciparum* y la malaria cerebral, la insuficiencia cardíaca congestiva, los daños tras enfermedades cardíacas, la arteriosclerosis incluida la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis aguda, la lesión cerebral, la pancreatitis incluidas las complicaciones sistémicas en la pancreatitis aguda, la alteración de la cicatrización y las respuestas inmunitarias en la inflamación por infección y el cáncer, los síndromes mielodisplásicos, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar, la diabetes mellitus no insulino dependiente, la necrosis intestinal, la psoriasis, la caquexia y anorexia, la lesión

por radiación, y la toxicidad después de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, las reacciones de hospedador contra injerto incluida la lesión por reperusión isquémica y los rechazos de aloinjertos incluidos los de riñón, hígado, corazón y piel, el rechazo de aloinjerto pulmonar incluido el rechazo crónico de aloinjerto pulmonar (bronquitis obliterante), así como las complicaciones debidas al reemplazo total de cadera, las enfermedades infecciosas incluida la infección por micobacterias, la meningitis, la infección por *Helicobacter pilori* durante la enfermedad por úlcera péptica, la enfermedad de Chagas resultado de una infección por *Trypanosoma cruzi*, los efectos de una toxina tipo Shiga resultado de una infección por *E. coli*, los efectos de la enterotoxina A resultado de una infección por *Staphylococcus*, la infección meningocócica, e infecciones por *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la influenza, virus Sendai, virus de la encefalomiелitis de Theiler, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También se producen procesos defectuosos de reparación de lesiones. Esto puede producir una cicatrización inadecuada que conduce a reparaciones débiles, adherencias y cicatrices. Estos últimos defectos pueden provocar desfiguración y/o discapacidades permanentes como ocurre con las adherencias posquirúrgicas.

Los inhibidores de metaloproteasas de matriz son útiles en el tratamiento de enfermedades originadas, al menos en parte, por la degradación de proteínas estructurales. Aunque se han preparado diversos inhibidores, existe la continua necesidad de inhibidores de metaloproteasas de matriz potentes útiles en el tratamiento de tales enfermedades. Los solicitantes han descubierto que, sorprendentemente, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de metaloproteasas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

o enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los elementos integrantes se proporcionan más adelante en el presente documento.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad metaloproteasa no deseada.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad modulada por una metaloproteasa en un sujeto mamífero, en el que la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en la artritis, el cáncer, los trastornos cardiovasculares, los trastornos cutáneos, la inflamación y las afecciones alérgicas.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar el cáncer, incluido pero no limitado al cáncer de mama, en un mamífero.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para inhibir los cambios patológicos mediados por niveles elevados de metaloproteasas de matriz en mamíferos, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad no deseada de la enzima convertidora de TNF-α.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad metaloproteasa de matriz no deseada en el que dicha metaloproteasa de matriz está seleccionada del grupo que consiste en MMP12, MMP14, MMP3, MMP2 y MMP9 en un sujeto mamífero.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad no deseada de la Her-2 sheddasa, sheddasa de factores de crecimiento, o sheddasa de citocinas en un sujeto mamífero.

5 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la Her-2 sheddasa en un mamífero.

10 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para utilizarse en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad no deseada de ADAM10, ADAM915 o ADAM17 en un sujeto mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

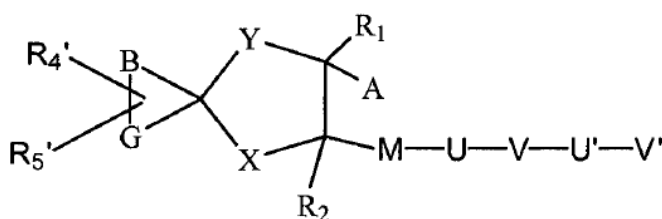
15 La presente invención proporciona, entre otros, compuestos y composiciones de materia farmacéutica para tratar estados patológicos que están asociados con la actividad metaloproteasa tales como la degradación rápida no regulada del tejido de la matriz extracelular por las MMP, incluidas, pero no limitadas a, MMP12 y MMP13. Algunas de estas afecciones incluyen la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis séptica, la ulceración corneal, epidérmica o gástrica; la enfermedad periodontal, la proteinuria, la trombosis coronaria asociada con la rotura de la placa aterosclerótica y la enfermedad ósea. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar el cáncer
20 incluidas, por ejemplo, la metástasis tumoral y la angiogénesis que también parece estar asociada con la actividad metaloproteasa. Además, dado que el ciclo de daño tisular y respuesta está asociado con un empeoramiento de la patología, la limitación del daño tisular inducido por metaloproteasas debido a niveles elevados de las proteinasas con los compuestos de la presente invención puede ser un enfoque terapéutico útil en general para muchas de estas y otras enfermedades debilitantes. Los compuestos de la invención también son inhibidores de la enzima convertidora de TNF α y las sheddasa, incluidas la Her-2 sheddasa y la HB-EGF sheddasa y otras sheddasa de factores de crecimiento y sheddasa de citocinas.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:

30

35

40



II

o enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

45 A es CONHOH;
B es CH₂;
G es CH₂;
X es CH₂NR_b;
Y es CH₂;
50 M es CO;
U está ausente;
V es azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolín-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, 55 pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepam-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo, ó 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepín-1-ilo, azepán-1-ilo;
U' está ausente;
V' es carbocíclico C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e;
60 cada R_e es, independientemente, H, T, alquileo C₁₋₈-T, alquenileo C₂₋₈-T, alquínileo C₂₋₆-T, C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T, S(O)_p(CR_b'R_c')_r-T, (CR_b'R_c')_r-O-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR^IR^{II}, COR^{III}, COOR^{IV}, OR^{IV}, CONR^{II}, NR'CONR^{II}, OCONR^{II}, NR'COR^{II}, SO₂NR^{II}, NR^ISO₂R^{II}, NR^ISO₂NR^{II}, OSO₂NR^{II}, SO_pR^V, haloalquilo C₁₋₈, carbocíclico C₃₋₁₃, heterocíclico, carbocíclicualquilo o heterocíclicualquilo, en el que cada uno de dichos grupos carbocíclico, heterocíclico, carbocíclicualquilo y heterocíclicualquilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₈, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo,

65

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

R_b es H, $C(O)O(CR_b'R_c')_r-T$ o $C(O)(CR_b'R_c')_r-T$;

cada T es independientemente H, alquilo C_{1-10} ; alquínilo C_{2-10} , o heterociclilo;

5 R_a' es H o alquilo C_{1-6} ;

R_b' y R_c' son ambos H;

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno;

R_4' es H;

10 R_5' es H;

R^I y R^{II} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} o carbociclilo C_{3-13} ;

R^{III} y R^{IV} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en el que cada uno de dichos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

15 R^V es alquilo C_{1-6} , haloalquilo, carbociclilo o heterociclilo;

$p=1$ ó 2 ; y

$r=0, 1$ ó 2 ;

en el que, salvo que se indique otra cosa, cada arilo es arilo C_{6-20} ; cada alquilo es alquilo C_{1-20} ; cada carbociclilo es carbociclilo C_{3-30} ; y cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 14 átomos que forman el anillo en el que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de entre O, S y N;

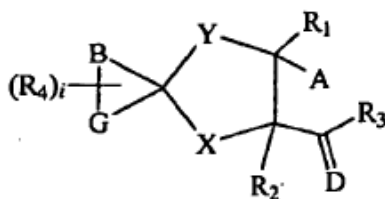
20 con las condiciones:

a) el anillo espiro es una entidad química estable; y

25 b) NR_b no tiene enlaces N-N ni N-O.

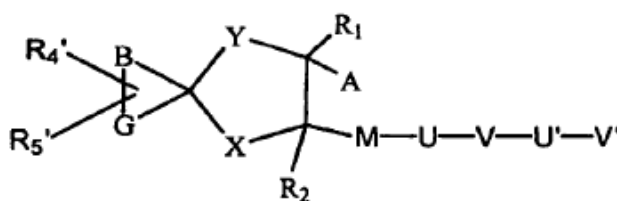
También se describen compuestos de Fórmula I o Fórmula II:

30



I

40



II

50

o enantiómero, diastereómero, profármaco, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

55

A es CWOH, CWNHOH, CWNHOR₅, N(OH)CHO, N(OH)CWR₆, SH, SR₇ o hidantoinilo;

B es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $O(C=W)NR_8$, O, N, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$, $C(O)(CR_dR_f)_n$, o combinaciones de los mismos;

60

G es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $O(C=W)NR_8$, O, N, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$, $C(O)(CR_dR_f)_n$ o combinaciones de los mismos;

D es oxígeno o azufre;

X está ausente, es $(CH_2)_j$, alquilenilo C_{1-10} sustituido con 0 a 3 R_a , alquénileno C_{2-10} sustituido con 0 a 2 R_a , N, O, NR_b , $S(O)_m$, C=O, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$, $NR_bS(O)_mNR_b$, $(CR_dR_f)_jNR_b$, $NR_b(CR_dR_f)_j$, o combinaciones de los mismos;

65

Y está ausente, es $(\text{CH}_2)_i$, alquileo C_{1-10} sustituido con 0 a 3 R_a , alquenileno C_{2-10} sustituido con 0 a 2 R_a , N, O, NR_b , $\text{S}(\text{O})_m$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_b$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_m$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_b$, $(\text{CR}_d\text{R}_f)_j\text{NR}_b$, $\text{NR}_b(\text{CR}_d\text{R}_f)_j$, o combinaciones de los mismos;

M es CO o $\text{S}(\text{O})_i$;

5 U está ausente, es alquileo C_{1-10} sustituido con 0 a 5 R_a , alquenileno C_{2-10} sustituido con 0 a 2 R_a , N, O, NR_b , $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_m$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})\text{NR}_b$ o combinaciones de los mismos;

V está ausente, es H, carbociclilo C_{3-13} sustituido con 0-5 R_e o heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

U' está ausente, es alquileo C_{1-10} sustituido con 0 a 5 R_a , alquenileno C_{2-10} sustituido con 0 a 2 R_a , N, O, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_m$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_b$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_m$, $\text{NR}_b\text{S}(\text{O})\text{NR}_b$ o combinaciones de los mismos;

10 V' es H, alquilo C_{1-8} , NR_bR_c , carbociclilo C_{3-13} sustituido con 0-5 R_e o heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a y R_e son cada uno, independientemente, H, T, alquileo C_{1-8-T} , alquenileno C_{2-8-T} , alquinileno C_{2-6-T} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a'(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{O}-(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, COR^{III} , COOR^{IV} , OR^{IV} , $\text{CONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{CONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, OCOR^{IV} , $\text{NR}'\text{COR}^{\text{III}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{OSO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{SO}_p\text{R}^{\text{V}}$, haloalquilo C_{1-8} , carbociclilo C_{3-13} , heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en los que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-8} , alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

20 R_b y R_c son cada uno, independientemente, H, T, alquileo C_{1-6-T} , alquenileno C_{2-8-T} , alquinileno C_{2-6-T} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a'(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{O}-(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{NR}_a'\text{R}_a')=(\text{N-CN})$ o $\text{C}(\text{NR}_a'\text{R}_a')=(\text{CHNO}_2)$;

25 R_d y R_f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , T, alquileo C_{1-6-T} , alquenileno C_{2-8-T} , alquinileno C_{2-6-T} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a'(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$ o $(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{O}-(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, COR^{III} , COOR^{IV} , OR^{IV} , $\text{CONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{R}'\text{NCONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, OCOR^{IV} , $\text{R}'\text{NCOR}^{\text{III}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{OSO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{SO}_p\text{R}^{\text{V}}$, haloalquilo C_{1-8} , carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, carbocicililoxi o heterocarbocicililoxi, en los que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, carbocicililoxi o heterocarbocicililoxi está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-8} , alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

30 T es H, alquilo C_{1-10} sustituido con 0 a 5 R_b' ; alquenilo C_{2-10} sustituido con 0 a 5 R_b' ; alquinilo C_{2-10} sustituido con 0 a 5 R_b' ; carbociclilo C_{3-13} sustituido con 0-3 R_b' , heterociclilo sustituido con 0-5 R_b' ;

35 R_a' , R_b' y R_c' son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, COR^{III} , COOR^{IV} , OR^{IV} , $\text{CONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{R}'\text{NCONR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, OCOR^{IV} , $\text{R}'\text{NCOR}^{\text{III}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{OSO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{SO}_p\text{R}^{\text{V}}$, haloalquilo C_{1-8} , carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, carbocicililoxi o heterocarbocicililoxi, en los que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, carbocicililoxi o heterocarbocicililoxi está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-8} , alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

40 R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , SR_{10} , OR_{10} o $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , SR_{10} , OR_{10} o $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;

R_3 es:

50 (i) alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8} ;

(ii) carbociclilo C_{3-13} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , SR_{13} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, OR_{13} , heterociclilo, arilo, $=\text{S}$, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $\text{NR}_\beta\text{R}_\beta'$, COR_γ , $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_\gamma$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, o $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{O}$;

55 (iii) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , SR_{13} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, OR_{13} , heterociclilo, arilo, $=\text{S}$, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $\text{NR}_\beta\text{R}_\beta'$, COR_γ , $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_\gamma$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, o $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{O}$;

(iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , SR_{13} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, OR_{13} , heterociclilo, arilo, $=\text{S}$, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $\text{NR}_\beta\text{R}_\beta'$, COR_γ , $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_\gamma$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_\gamma\text{R}_\gamma'$, y $\text{R}_\gamma\text{NC}(\text{O})\text{O}$;

(v) $\text{NR}_{14}(\text{CH}_2)\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; o

60 (vi) $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$;

R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, H, halógeno, T, alquileo C_{1-6-T} , alquinileno C_{2-6-T} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a'(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{CO}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{O}-(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, OR_{18} o SR_{18} ;

65 R_4' es H, halógeno, T, alquileo C_{1-6-T} , alquinileno C_{2-6-T} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a'(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{CO}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_b'\text{R}_c')_r\text{T}$, o $(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{O}-(\text{CR}_c'\text{R}_b')_r\text{T}$, $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, SR_{18} , o OR_{18} ;

- R₅' es H, halógeno, T, alquileo C₁₋₆-T, alquinileno C₂₋₆-T, C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_r-T, CO(CR_b'R_c')_r-T, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T, S(O)_p(CR_b'R_c')_r-T, o (CR_c'R_b')_r-O-(CR_c'R_b')_r-T, NR₁₁R₁₂, SR₁₈, o OR₁₈;
- o R₄' y R₅' junto con los átomos a los que están fijados forman un anillo seleccionado de entre carbociclilo C₃₋₁₃ y heterociclilo de 3-14 miembros;
- 5 W es oxígeno o azufre;
- R₆ y R₇ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈;
- R₈ es H, alquileo C₁₋₁₀-T, alqueno C₂₋₁₀-T, y alquinileno C₂₋₁₀-T,
- (CR_b'R_c')_rO(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rNR_a'(CR_b'R_c')_r-T,
- 10 (CR_b'R_c')_rC(O)(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rC(O)O(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rOC(O)(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rC(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rNR_a'C(O)(CR_b'R_c')_r-T,
- 15 (CR_b'R_c')_rOC(O)O(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rOC(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rNR_a'C(O)O(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rNR_a'C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_r(O)_p(CR_b'R_c')_r-T,
- 20 (CR_b'R_c')_rSO₂NR_a'(CR_b'R_c')_r-T,
- (CR_b'R_c')_rNR_a'SO₂(CR_b'R_c')_r-T, o
- (CR_b'R_c')_rSO₂NR_a'SO₂(CR_b'R_c')_r-T;
- R₁₀ es H o alquilo C₁₋₆;
- R₁₁ y R₁₂ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de N al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 3-14 miembros;
- 25 R₁₃ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₁₃, carbocicilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NO₂, OH, COOH, amino, alquilamino o dialquilamino;
- R₁₄ y R₁₅ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₃ sustituido con uno o más heterocicilos, o R₁₄ y R₁₅ junto con el átomo de N al que están fijados forman un sistema heterocíclico de 3-14 miembros;
- 30 R₁₆ y R₁₇ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₃, arilo, carbocicilalquilo C₃₋₁₃ o arilalquilo, en los que cada uno de dichos alquilo C₁₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₃, arilo, carbocicilalquilo C₃₋₁₃ o arilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
- 35 OR₁₇', SR₁₇', COOR₁₇', amino, alquilamino, dialquilamino o heterociclilo;
- o R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de N al que están fijados forman un heterociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-5 R_α o están sustituidos por uno o más heterociclilo, heterocicilalquilo, carbociclilo C₃₋₁₃ o carbocicilalquilo, en los que cada uno de dichos heterociclilo, heterocicilalquilo, carbociclilo C₃₋₁₃ o carbocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_α;
- 40 R₁₇' es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, carbociclilo C₃₋₁₃, carbocicilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cada uno de dichos carbociclilo C₃₋₁₃, carbocicilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₄;
- R₁₈ es alquilo C₁₋₆;
- R_α es halógeno, alquilo C₁₋₆, alquioxialquilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₆, SR₁₃, NR₁₁R₁₂, OH, OR₁₃, carbociclilo C₃₋₁₃, heterociclilo, arilo, =S, =O, CN, NO₂, NR_βR_β', COR_γ, NR_βC(O)NR_βR_β', OC(O)NR_βR_β', C(O)NR_βR_β', C(O)OR_γ, NR_βC(O)OR_γ o NR_βC(O)R_γ, o dos R_α junto con un átomo de carbono al que ambos están fijados forman un carbociclo C₃₋₁₃;
- R_p, R_p', R_γ y R_γ' son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;
- 50 R^I y R^{II} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₁₃;
- R^{III} y R^{IV} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en los que cada uno de dichos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
- R^V es alquilo C₁₋₆, haloalquilo, carbociclilo o heterociclilo;
- 55 $j = 1, 2, 3 \text{ ó } 4$;
- $i = 0, 1 \text{ ó } 2$;
- $l = 2, 3, 4, 5, 6, 7 \text{ u } 8$;
- $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 \text{ ó } 12$;
- $m = 0, 1 \text{ ó } 2$;
- $p = 1 \text{ ó } 2$; y
- 60 $r = 0, 1, 2, 3, 4 \text{ ó } 5$.

El anillo espiro es preferentemente una entidad química estable.

En algunas formas de realización, NR₈ y NR₉ no tienen enlaces N-N ni N-O.

En algunas formas de realización, A es C(O)NHOH.

65 En algunas formas de realización, B es CH₂.

En algunas formas de realización, G es CH₂.

- En algunas formas de realización, B y G son ambos CH₂.
 En algunas formas de realización, X es CH₂NR_b.
 En algunas formas de realización, Y es CH₂.
 En algunas formas de realización, R₁ es H.
 En algunas formas de realización, R₂ es H.
 En algunas formas de realización, R₄' es H.
 En algunas formas de realización, R₅' es H.
 En algunas formas de realización, M es CO.
 En algunas formas de realización, U está ausente.
- 5 En algunas formas de realización, V es azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolín-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-azaciclopenta[a]inden-2-ilo, ó 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepín-1-ilo, azepán-1-ilo.
- 10 En algunas formas de realización, U' está ausente.
 En algunas formas de realización, V' es carbociclilo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e.
 En algunas formas de realización, V' es fenilo sustituido con 0-5 R_e.
 En algunas formas de realización, V' es fenilo sustituido con 0-5 T, alquileo C₁₋₈-T, (CR_b'R_c')_r-O-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, OR^{IV}, CONR^R'' o NR^ICOR^{II}''.
- 15 En algunas formas de realización, V' es fenilo.
 En algunas formas de realización, R_b es H.
 En algunas formas de realización, R_b es C(O)(CR_b'R_c')_r-T.
 En algunas formas de realización, R_b es C(O)O(CR_b'R_c')_r-T.
- 20 En algunas formas de realización, R_e es H, T, alquileo C₁₋₈-T, C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T, (CR_b'R_c')_r-O-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, OR^{IV}, NR^R''^{II}, CONR^R''^{II}, NR^ICOR^{II}''^{II}, SO₂NR^R''^{II}, haloalquilo C₁₋₈, carbociclilo C₃₋₁₃, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₈, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfínilo, alquilsulfonilo o arilsulfínilo.
- 25 En algunas formas de realización, R_e es H, alquilo C₁₋₆, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, amino, (alquilo C₁₋₄)amino, dialquilamino(C₂₋₈), C(O)O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, o fenetilo.
- 30 En algunas formas de realización, r es 0, 1 ó 2.
 En algunas formas de realización, dicho compuesto tiene la Fórmula II.
 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula II en la que:
- 35
- 40 A es CONHOH;
 B es CH₂;
 G es CH₂;
 X es CH₂NR_b;
 Y es (CH₂)_j;
- 45 M es CO;
 U está ausente;
 V es azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolín-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo, ó 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepín-1-ilo, azepán-1-ilo;
- 50 U' está ausente;
 V' es carbociclilo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e;
 R_b es H, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T o C(O)(CR_b'R_c')_r-T;
 R_a' es H o alquilo C₁₋₆;
 R_b' y R_c' son ambos H;
 R₁ es hidrógeno;
 R₂ es hidrógeno;
- 55 R₄' es H;
 R₅' es H;
 j = 1; y
 r = 0, 1 ó 2.
- 60
- 65 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula II en la que:

5 A es CONHOH;
 B es CH₂;
 G es CH₂;
 X es CH₂NR_b;
 Y es (CH₂)_j;
 M es CO;
 U está ausente;
 V es piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo ó 3,6-dihidropiridin-1-ilo;
 U' está ausente;
 10 V' es arilo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e;
 R_b es H, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T o C(O)(CR_b'R_c')_r-T;
 R_b' y R_c' son ambos H;
 R₁ es hidrógeno;
 R₂ es hidrógeno;
 15 R₄' es H;
 R₅' es H;
 j es 1; y
 r es 0, 1 ó 2.

20 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula II en la que:

25 A es CONHOH;
 B es CH₂;
 G es CH₂;
 X es CH₂NR_b;
 Y es (CH₂)_j;
 M es CO;
 U está ausente;
 V es piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo ó 3,6-dihidropiridin-1-ilo;
 U' está ausente;
 30 V' es fenilo sustituido con 0-3 R_e;
 R_b es H, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T o C(O)(CR_b'R_c')_r-T;
 R_b' y R_c' son ambos H;
 R₁ es hidrógeno;
 R₂ es hidrógeno;
 35 R₄' es H;
 R₅' es H;
 j es 1; y
 r es 0, 1 ó 2.

40 En diversos sitios en las presentes memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende específicamente describir individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

45 Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe que una estructura tiene dos grupos R₁ que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo de Markush definido para R.

50 Se entenderá además que determinadas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de formas de realización distintas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola forma de realización. A la inversa, diversas características de la invención que se describen, por razones de brevedad, en el contexto de una única forma de realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅. Un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno puede denominarse "perhaloalquilo".

10 Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Un grupo alquilenilo de ejemplo es metileno o etileno.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquenileno" o "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, los grupos "carbociclilo" son restos hidrocarburo cíclicos saturados (es decir, no contienen dobles ni triples enlaces) o insaturados (es decir, contienen uno o más dobles o triples enlaces). Los grupos carbociclilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) o espirocíclicos. Los grupos carbociclilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, fenilo. Los grupos carbociclilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, "arilo") o no aromáticos (por ejemplo, "cicloalquilo"). En algunas formas de realización, los grupos carbociclilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a un grupo carbociclilo aromático incluidos hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a grupos carbociclilo no aromáticos incluidos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo bicíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), así como sistemas de anillo espiro. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo, adamantilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de pentano, penteno, hexano.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo carbociclilo saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del grupo carbociclilo están reemplazados por un heteroátomo tal como O, S o N. Los grupos heterociclilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterociclilo también pueden corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados y parcialmente hidrogenados. Los grupos heterociclilo pueden caracterizarse por tener 3-14 átomos que forman el anillo. En algunas formas de realización, los grupos heterociclilo pueden contener, además de al menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y pueden estar fijados a través de un átomo de carbono o heteroátomo. En formas de realización adicionales, el heteroátomo puede estar oxidado (por ejemplo, tiene un sustituyente oxo o sulfido) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazino, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidino, pirrolidino, isoxazolidino, isotiazolidino, pirazolidino, oxazolidino, tiazolidino, imidazolidino, así como cualquiera de los grupos que se enumeran más adelante para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo". Otros heterociclos de ejemplo incluyen pirimidino, fenantridino, fenantrolino, fenazino, fenotiazino, fenoxatiino, fenoxazino, ftalazino, piperazino, piperidino, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidono, 4-piperidono, piperono, pteridino, purino, pirano, pirazino, pirazolidino, pirazolino, pirazolilo, piridinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidino, pirrolidino, pirrolino, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroquinolino, tetrazolo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantreno, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazino, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidroisoquinolino, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidino, oxazolilo, oxazolidino, quinazolino, quinolino, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidino, acridino, azocino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotio-furano, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, metilendioxfenilo, morfolino, naftiridino, deca-hidroquinolino, 2H,6H-1,5,2ditiazino, dihidrofuro[2,3b]tetrahidrofurano, furano, furazano, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolino, cromano, cromo, cromo, cromo, cinolino, imidazolidino, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolino, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromano,

isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo e isoxazolilo. Otros ejemplos de heterociclos incluyen azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridín-1-ilo, 3,6-dihidropiridín-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolín-2-ilo, tieno[2,3-c]piridín-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepán-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo y 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepín-1-ilo, azepán-1-ilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriormente indicados.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, los grupos "heteroarilo" son grupos heterociclilo aromáticos e incluyen hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) que tienen al menos un miembro heteroátomo en el anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y, en formas de realización adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterociclilo no aromáticos incluidos alquilo, alqueno y alquino ciclados en los que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo está sustituido por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) con al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en formas de realización adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces.

Tal como se utiliza en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo. Un grupo ariloxi de ejemplo es fenoxi.

Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF₃.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, "carbociclilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo carbociclilo. Los grupos carbociclilalquilo de ejemplo incluyen "aralquilo" (alquilo sustituido por arilo ("arilalquilo")) y "cicloalquilalquilo" (alquilo sustituido por cicloalquilo). En algunas formas de realización, los grupos carbociclilalquilo tienen de 4 a 24 átomos de carbono.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido por un grupo heterocarbociclilo. Los grupos heterocarbociclilalquilo de ejemplo incluyen "heteroarilalquilo" (alquilo sustituido por heteroarilo) y "heterocicloalquilalquilo" (alquilo sustituido por heterocicloalquilo). En algunas formas de realización, los grupos heterociclilalquilo tienen de 3 a 24 átomos de carbono, además de al menos un heteroátomo que forma el anillo.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, "amino" se refiere a un grupo NH₂. "Alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo y "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "aminocarbonilo" se refiere a CONH₂.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a CONH(alquilo).

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a CON(alquilo)₂.

Tal como se utiliza en el presente documento, "carboxi" o "carboxilo" se refiere a COOH.

Tal como se utiliza en el presente documento, "éster de carboxialquilo" se refiere a COO-alquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "éster de carboxiarilo" se refiere a COO-arilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "hidroxi" se refiere a OH.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "mercapto" se refiere a SH.

Tal como se utiliza en el presente documento, "sulfínilo" se refiere a SO.

Tal como se utiliza en el presente documento, "sulfonilo" se refiere a SO₂.

Tal como se utiliza en el presente documento, "aminosulfonilo" se refiere a SO₂NH₂.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilaminosulfonilo" se refiere a SO₂NH(alquilo).

10 Tal como se utiliza en el presente documento, "dialquilaminosulfonilo" se refiere a SO₂N(alquilo)₂.

Tal como se utiliza en el presente documento, "arilsulfonilo" se refiere a SO₂-arilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "arilsulfínilo" se refiere a SO-arilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilsulfonilo" se refiere a SO₂-alquilo.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilsulfínilo" se refiere a SO-alquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "combinaciones de los mismos" se refiere a la concatenación de dos o más restos detallados para una determinada variable. Por ejemplo, "CH₂, NH, CO, y combinaciones de los mismos" incluiría CH₂NH, CH₂CO, CONH, CH₂NHCO, y otras combinaciones estables.

20 A menos que se indique otra cosa, los compuestos proporcionados en la fórmula anteriormente indicada incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, hidratos y solvatos de los mismos.

25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, fosfórico, ácidos fosfóricos parcialmente neutralizados, sulfúrico, sulfúrico parcialmente neutralizado, yodhídrico, o ácidos fosforosos, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato, y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico, y similares. Determinados compuestos específicos de la presente invención pueden contener funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de adición de ácido.

45 Las formas neutras de los compuestos de la presente invención pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

50 Como se ha señalado anteriormente, algunos de los compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono quirales o asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se entiende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos individuales quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

55 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

60 Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante sustitución apropiada.

65 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se entiende que quedan comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se entiende que quedan comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que pueden estar en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de entre:

- 10 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(3-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(fenilpiperazin-1-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 15 6-{{4-(4-clorofenil)piperazin-1-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(fenilpiperidin-1-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-{{4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil}-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 20 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-metilquinolin-4-il)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-feniletíl)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 25 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(piridin-4-il)piperidin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-{{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(fenoxipiperidin-1-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 30 6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-(4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-il)carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{3-bencilpirrolidin-1-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(piridin-2-il)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-piridin-4-iletíl)piperidin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 35 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-(1,4'-bipiperidin-1-il)carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 40 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-{{4-(3-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-(1,3,4,9-tetrahidro-2H- β -carbolin-2-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H- β -carbolin-2-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 45 6-{{4-(2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{4-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{4-(fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-{{4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 50 N(7)-hidroxi-N(6),5-dimetil-N(6)-(3-fenilpropil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N(7)-hidroxi-N(6)-isobutil-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N(7)-hidroxi-N(6)-isobutil-N(6),5-dimetil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-(2-fenoxietil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 55 N(7)-hidroxi-N(6)-[2-(4-metoxifenil)etil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-(4-fenilbutil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-{{10a)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 60 (5,6-trans)-N-hidroxi-5-{{4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il}carbonil}espiro[2.5]octano-6-carboxamida;
 (5,6-trans)-N-hidroxi-6-{{4-(3-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
 (5,6-trans)-N-hidroxi-5-{{4-(fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}espiro[2.5]octano-6-carboxamida;
 (5,6-trans)-N-hidroxi-5-{{4-(3-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}espiro[2.5]octano-6-carboxamida;
 (5,6-trans)-N-hidroxi-6-{{4-(fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil}espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
 65 N-hidroxi-6-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- 6-(1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 5 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo;
- N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 10 N-hidroxi-5-metil-6-[[3-(2-feniletil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3-(aminocarbonil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 15 N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-3-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-(3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N(7)-hidroxi-N(6)-(4-metoxifenil)-N(6)-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 20 N-hidroxi-6-[(4-fenil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[(4-isobutirilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 25 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-{4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxil]fenil}-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
- N(7)-hidroxi-N(6)-{4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxil]fenil}-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida;
- 6-[[4-(4-cianofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 30 N-hidroxi-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-[3-(metoximetil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 3-1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)piperidin-4-il]benzoato de metilo;
- 6-[[3-ciclohexilpirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 35 N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-propilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 40 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 45 6-[[4-(4-terc-butilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-piridin-4-ilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[3-bencilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[5-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 50 N-hidroxi-5-metil-6-[[5-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[5-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-(1,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 4-1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo;
- 55 N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 4-1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)piperidin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo;
- 6-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 60 N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3(R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3(S)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 65 6-[[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- 6-[[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 5 6-[[3-(4-fenoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 10 N-hidroxi-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-trifluorometoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[5-(metoximetil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-(1,4,5,6-tetrahidrobenzo[*f*]isoquinolin-3(2H)-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 15 N-hidroxi-6-[[4-(5-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo;
 20 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isobutilo; y
 25 N-hidroxi-6-[[5-metil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida.

Los compuestos de la invención incluyen adicionalmente:

- 6-(1,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[*f*]isoquinolin-3(2H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 30 6-[[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-(3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-*c*]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 35 N-hidroxi-6-[[4-metil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(trans)-3-metil-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 40 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-quinolin-2-ilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 45 N-hidroxi-6-[[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-[[3-*R*]-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[3-*R*]-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-piridin-2-ilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 50 N-hidroxi-6-[[3-metil-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-[[3-metil-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-5-metil-6-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-((1,3,3a,4,5,9b-hexahidro-2H-benzo[*e*]isoindol-2-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 55 N-hidroxi-6-[[3-(2-naftil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(3-tienil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(2-tienil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(2-tienil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 60 N-hidroxi-6-[[3-(2-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 5-acetil-N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 65 N-hidroxi-6-[[4-(3-tienil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- 6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 5 6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3,5-diclorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 10 5-formil-N-hidroxi-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 15 6-[[4-bifenil-3-il]piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-dibenzo[b,d]furan-4-il]piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 3-[[1-(7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo;
- 20 6-[[5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3-(dimetilamino)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 3-[[1-(7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil]piperidin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo;
- 6-[[5-fenilazepan-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 25 6-[[4-[3-(dimetilamino)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[3,3-dimetil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[3,3-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 30 N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-[[3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 7-[[4-(hidroxiamino)carbonil]-6-[[3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- N-hidroxi-5-metil-6-[[3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 35 6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3-(benciloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3-etilfenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-[3-(etiloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 40 6-[[4-(3-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3-ciclopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 45 6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 50 6-[[4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 55 6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 60 N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 65 N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 5 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 10 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 15 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 20 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 25 N-hidroxi-6-[(3-metil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[5-(aminocarbonil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-cianofenil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(4-cianofenil)-3-metilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[5-metil-4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[5-metil-4-(3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 30 6-[[4-dibenzo[b,d]furan-2-il-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-dibenzo[b,d]furan-2-il]piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 6-[[4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 35 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 40 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de ciclohexilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- N-hidroxi-6-((4-fenilpiperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
- 45 N-hidroxi-6-((3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]espiro[2.5]octano-5-carboxamida;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 50 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 7-((hidroxiamino)carbonil)-6-((4-fenilpiperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de 2-metoxietilo;
- N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-(fenilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo;
- 55 6-[[4-(3,5-difluorfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo ;
- (6S,7S)-6-(4-(3,5-difluorfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-isopropilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 60 6-[[4-(3,5-difluorfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida; y
- 6-[[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención incluyen:

- 65 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-fenil-piperazina-1-carbonil)-S-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;

- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 5 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-o-tolil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-cloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 10 hidroxiamida del ácido 6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidina-1-carbonil)-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-quinolin-2-il-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-quinolin-4-il-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(2-metil-quinolin-4-il)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 15 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-fenil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 20 hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-fenoxi-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridina-6-carbonil)-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 25 hidroxiamida del ácido 6-(3-bencil-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-piridin-2-il-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 30 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-piridin-4-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 35 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(4-o-tolil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 40 hidroxiamida del ácido 6-(9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.2]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 45 hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[metil-(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-(isobutil-amida) del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 50 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[4-(2-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-(isobutilmetil-amida) del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[(2-fenoxi-etil)-amida] del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amida] del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[(4-fenilbutil)-amida] del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida] del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 55 hidroxiamida del ácido 6-(3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-espiro[2.5]octano-6-carboxílico;
- 60 hidroxiamida del ácido 6-(4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-espiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-espiro[2.5]octano-6-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-(4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-espiro[2.5]octano-6-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-espiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 65 hidroxiamida del ácido 6-(1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolina-3-carbonil)-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;

- éster metílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- 5 hidroxiamida del ácido 5-metanosulfonil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 5-metil-6-(3-fenil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 10 hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-carbamoil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 15 hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-metil-3-nitro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[(4-metoxi-fenil)-metil-amida] del ácido 5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 20 hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-cloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-fenil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3-metil-4-m-tolil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3-fenil-piperidina-1-carbonil)-espiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- 25 hidroxiamida del ácido 6-(4-isobutiril-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-ciano-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-fenil]-amida] del ácido 5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 7-hidroxiamida 6-[[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-fenil]-amida] del ácido 5-aza-espiro[2.5]octano-6,7-dicarboxílico;
- 30 hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-fenil-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 35 hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-metoximetil-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- éster metílico del ácido 3-[1-(7-hidroxicarbamoil-5-aza-espiro[2.5]octano-6-carbonil)-piperidin-4-il]-benzoico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3-ciclohexil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-isopropil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 40 hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-isopropil-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-propil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-(4-etil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-etil-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 45 hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-ciano-2-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-isopropoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-m-tolil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-terc-butil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 50 hidroxiamida del ácido 6-(4-piridin-4-il-piperazina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3-bencil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[5-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-indol-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 55 hidroxiamida del ácido 5-metil-6-[5-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-indol-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(5-benciloxi-2,3-dihidro-indol-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2,2-espiroindanopiperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-isopropoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 60 éster metílico del ácido 4-[1-(7-hidroxicarbamoil-5-aza-espiro[2.5]octano-6-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il]-3-metil-benzoico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2-etil-fenil)-piperidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 65 éster metílico del ácido 4-[1-(7-hidroxicarbamoil-5-aza-espiro[2.5]octano-6-carbonil)-piperidin-4-il]-3-metil-benzoico;

- hidroxiamida del ácido 6-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-isopropil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-metil-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 5 hidroxiamida del ácido 6-(3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 10 hidroxiamida del ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[3-(4-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 15 hidroxiamida del ácido 6-[3-(4-Fenoxi-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-ciano-3-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 20 hidroxiamida del ácido 6-(3-piridin-4-il-pirrolidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3,5-dimetil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 25 hidroxiamida del ácido 6-(5-metoximetil-4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolina-3-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-m-tolil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 30 hidroxiamida del ácido 6-[4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-[4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 6-(4-ciano-4-fenil-piperidina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico;
- 35 éster etílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- éster propílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- éster isopropílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- 40 éster isobutílico del ácido 7-hidroxicarbamoil-6-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxílico;
- e hidroxiamida del ácido 6-(5-metil-4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-5-aza-espiro[2.5]octano-7-carboxílico.

45 *Síntesis*

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse en diversas formas conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como entenderán los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida de fácil adquisición utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se entenderá que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactantes o disolventes concretos utilizados, pero un experto en la materia puede determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos descritos en el presente documento pueden supervisarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede supervisarse mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C) espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

65

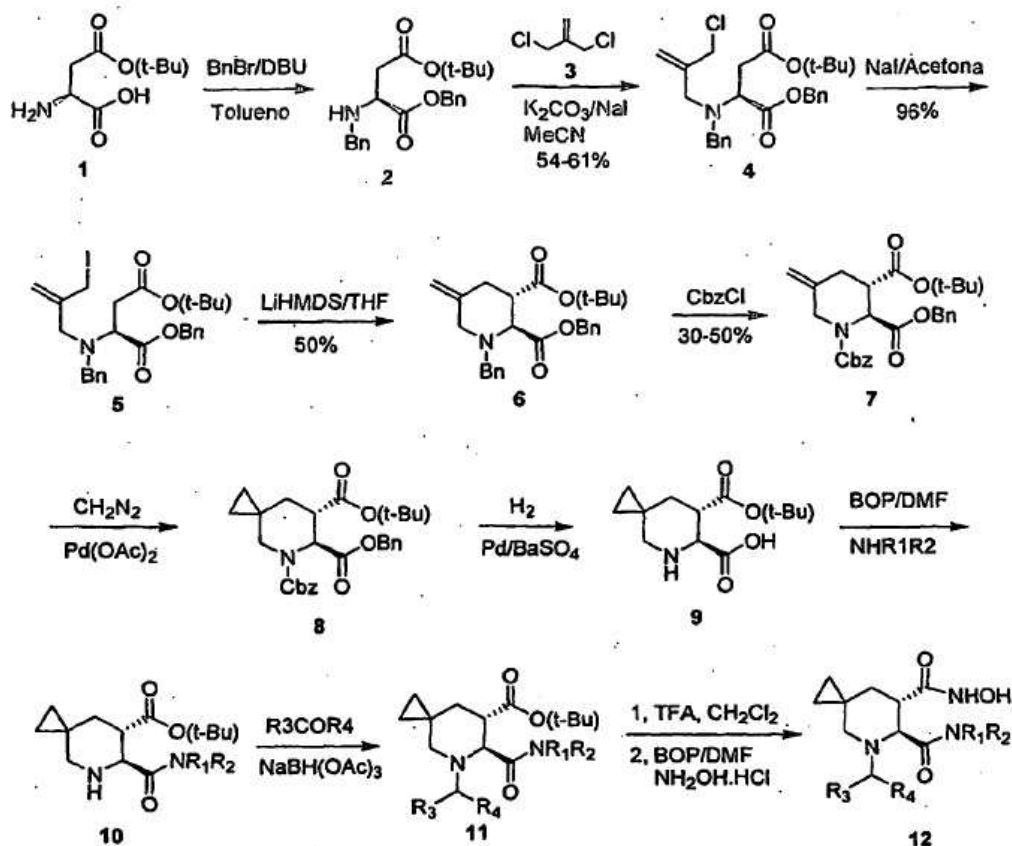
La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Green, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a. ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden no reaccionar sustancialmente con los materiales de partida (reaccionantes), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo reacciones, es decir, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una determinada reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, pueden seleccionarse los disolventes adecuados para una etapa de reacción concreta.

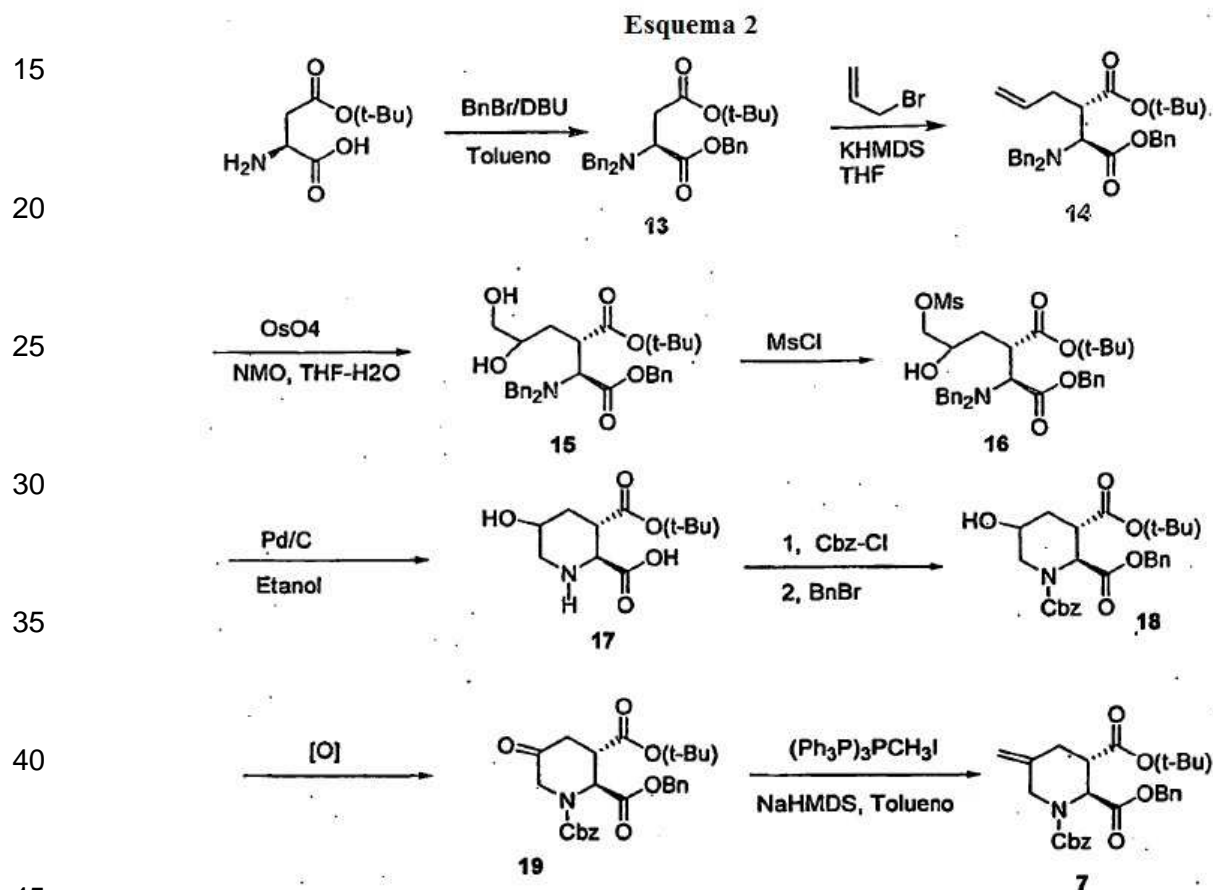
Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse utilizando las vías y técnicas de reacción que se describen más adelante.

Se preparan varios compuestos de fórmula 12 mediante los métodos esbozados en el Esquema 1 (en los que R1 y R2 de las fórmulas 10-12 y R3 y R4 de las fórmulas 11-12 corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). Se trató H-Asp(O^tButil)-OH con bromuro de bencilo y DBU para proporcionar el compuesto 2, que se hizo reaccionar con 3 para proporcionar 4. A continuación, el producto N-alquilado se trató con NaI en acetona para proporcionar el yoduro correspondiente, que se cicló utilizando LiHMDS en THF para proporcionar el producto deseado 6. El grupo protector bencilo se cambió a Cbz para proporcionar el compuesto 7. La ciclopropanación de 7 se llevó a cabo mediante tratamiento con diazometano y Pd(OAc)₂ para proporcionar el producto deseado 8. Los grupos Cbz y Bn de 8 se eliminaron mediante hidrogenación para proporcionar el ácido 9. El ácido resultante se acopló con amina utilizando condiciones normales de formación de enlace amida para proporcionar 10. La aminación reductora de 10 con aldehído o cetona dio el compuesto 11. El grupo terc-butilo se eliminó mediante tratamiento con TFA en cloruro de metileno, seguido de acoplamiento directo con hidroxilamina para producir el compuesto final 12.

Esquema 1

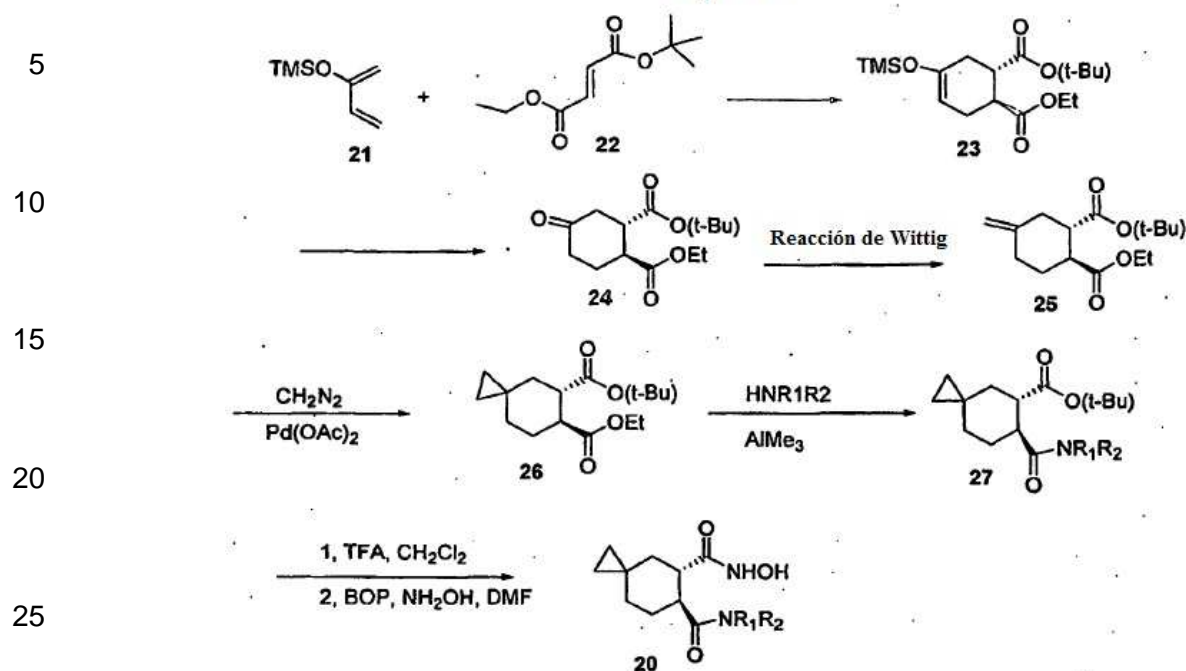


La síntesis de compuestos de fórmula **7** también puede conseguirse adicionalmente utilizando el enfoque esbozado en el Esquema 2. Tanto el grupo amino como el carboxílico de H-Asp(*O*^tButil)-OH se protegieron mediante grupos bencilo para proporcionar el aminoácido protegido con tris bencilo **13**. A continuación, el compuesto resultante se trató con KHMDS, seguido de alilación para proporcionar el producto de acoplamiento **14**. La dihidroxilación de **14** proporcionó el 1,2-diol **15**. A continuación, el alcohol primario se convirtió en el correspondiente mesilato, seguido de hidrogenación para dar el correspondiente producto ciclado **17**. El grupo amino y carboxilo de **17** se volvió a proteger con un grupo Cbz y bencilo respectivamente. La oxidación de Swern de **18** proporcionó la cetona **19**. Mediante la reacción de Wittig, el compuesto **19** se convirtió en la olefina **7**.



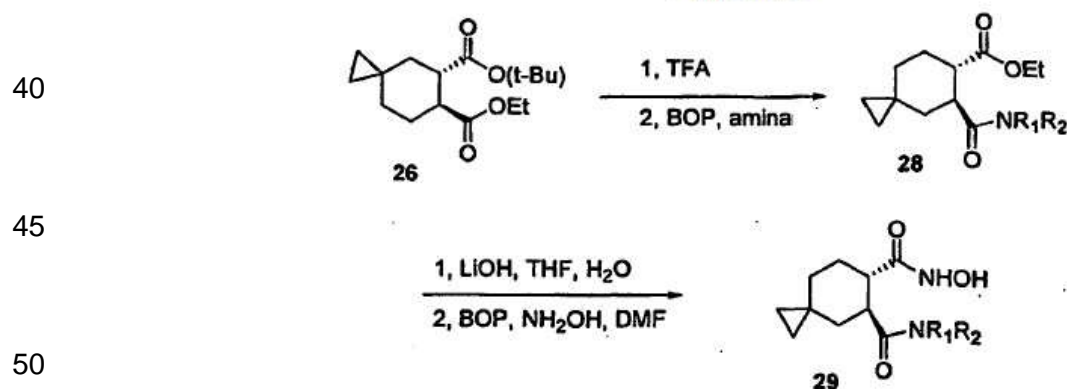
La síntesis de compuestos de estructura general **20** se esboza en el Esquema 3 (en el que R1 y R2 de las fórmulas 20 y 27 corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). La reacción de Diels-Alder de **21** con **22** proporcionó **23**. El éter de TMS se hidrolizó a la correspondiente cetona **24**. A continuación, la cetona se convirtió en la olefina **25**. La ciclopropanación utilizando un enfoque similar al descrito en el esquema 1 proporcionó el producto intermedio clave **26**. El éster etílico se convirtió directamente en la amida **27**. Se eliminó el grupo terc-butilo **27** para dar el ácido. El ácido resultante se convirtió en el producto final **20** utilizando condiciones normales de síntesis.

Esquema 3



30 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 4 (en el que R1 y R2 de las fórmulas 28 y 29 corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención), se eliminó primero el grupo terc-butilo del compuesto 26, seguido de acoplamiento convencional para dar la amida 28. La hidrólisis básica de 28 en condición de reflujo proporcionó el ácido, a continuación el ácido se convirtió en el compuesto final 29 utilizando el procedimiento convencional de acoplamiento.

Esquema 4

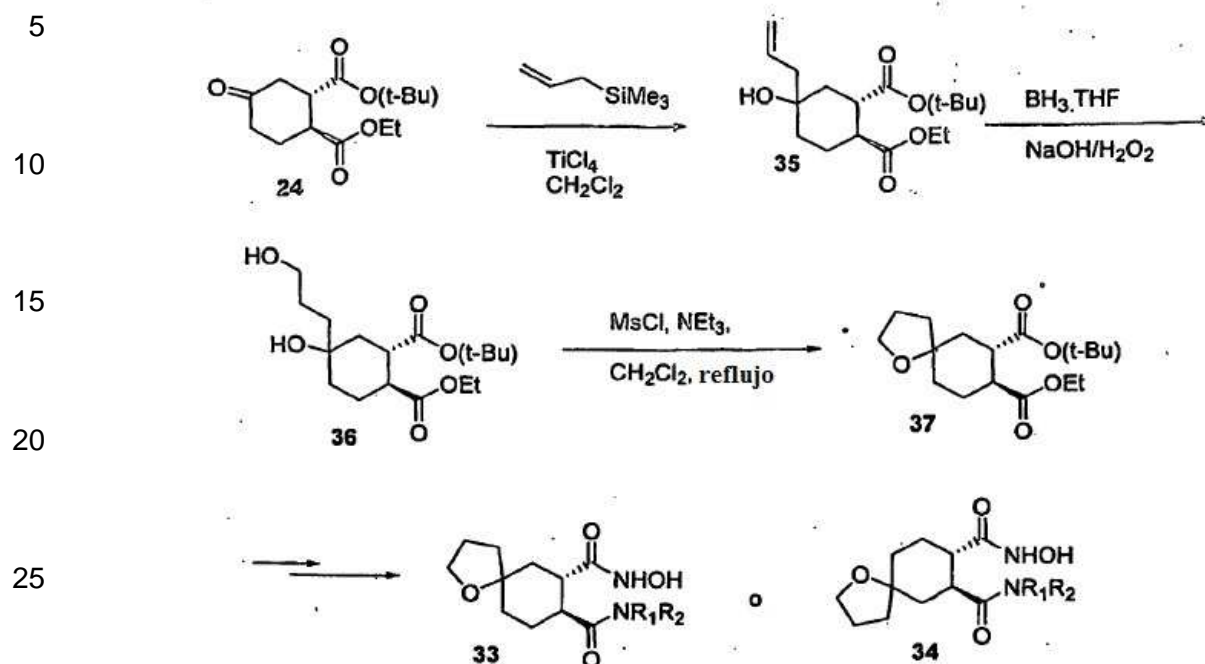


55 Los compuestos de estructura general 30 pueden prepararse utilizando el procedimiento esbozado en el Esquema 5 (en el que R1 y R2 de las fórmulas 30 y 32 corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). La cetona 24 se convirtió en el correspondiente ditiocetal 31. El grupo éster etílico se hidrolizó al ácido, seguido de acoplamiento con la amina para proporcionar la amida 32. Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Esquema 3, el compuesto 32 se convirtió en el compuesto final 30.

60 Pueden prepararse varios compuestos de fórmulas 33 y 34 siguiendo la síntesis esboza en el Esquema 6 (en el que R1 y R2 de las fórmulas 33 y 34 corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). La cetona 24 se trató con aliltrimetilsilano en presencia de TiCl_4 para dar 35. La hidrobioración seguida de oxidación proporcionó el alcohol primario 36. El alcohol primario se activó y se cicló al correspondiente tetrahidrofurano 37. La conversión de 37 en la amida y finalmente en el ácido hidroxámico 33 ó 34 transcurrió a través del mismo enfoque descrito anteriormente.

65

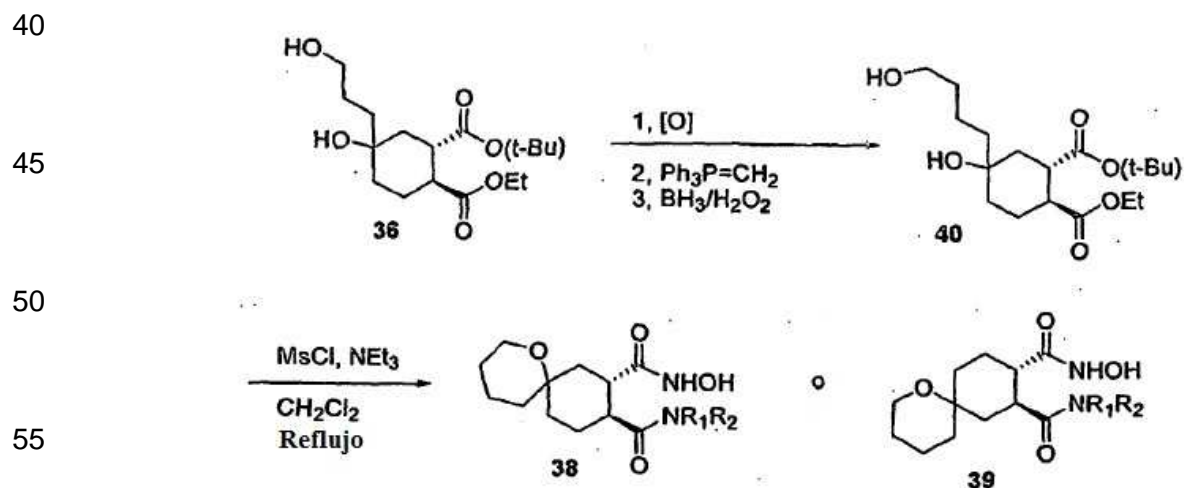
Esquema 6



35

Se prepararon varios compuestos de fórmula **38** ó **39** siguiendo la secuencia esbozada en el Esquema 7 (en el que R1 y R2 de las fórmulas **38** y **39** corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). El alcohol primario **36** se oxidó y se convirtió en olefina. La hidrobioración y oxidación proporcionaron el diol **40**. La ciclación seguida de una secuencia similar a la descrita anteriormente dio **38** ó **39**.

Esquema 7

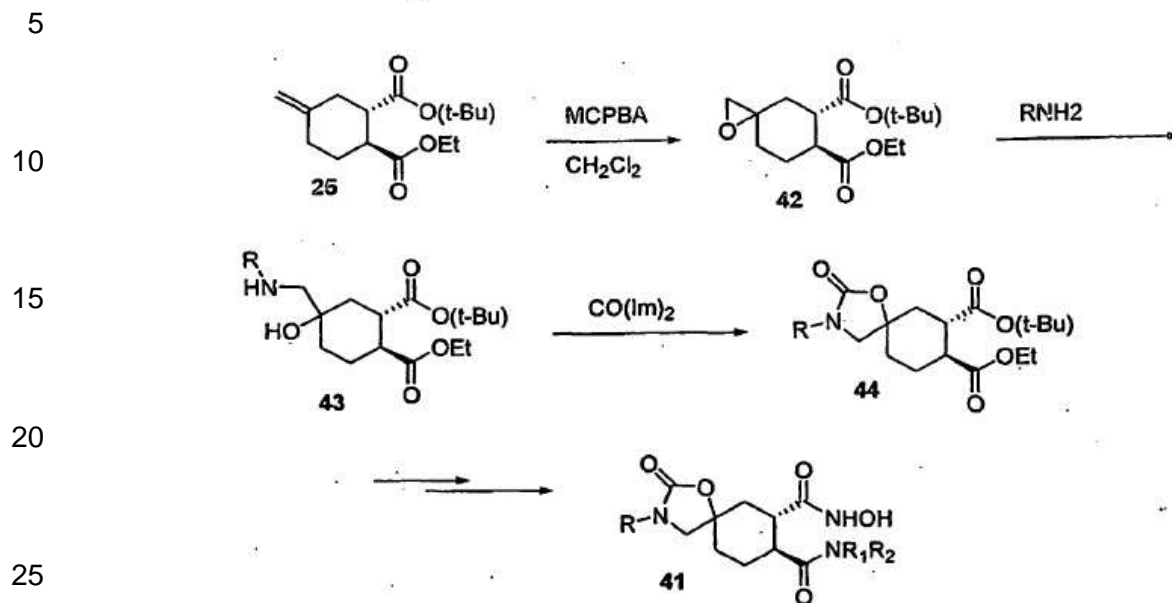


60

65

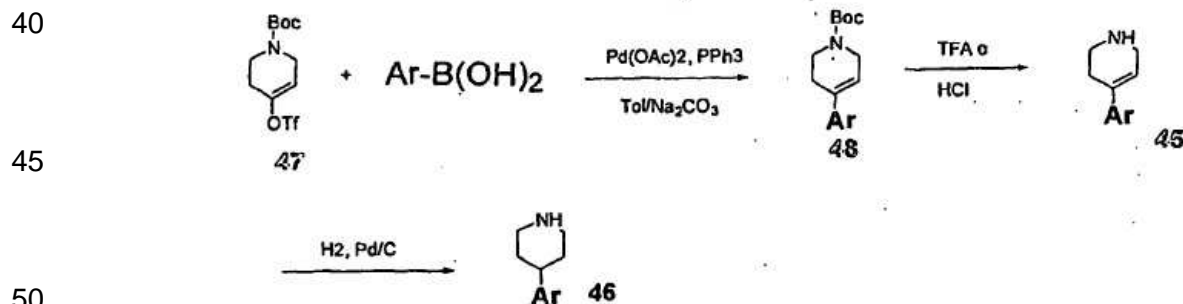
Se prepararon varios compuestos de fórmula **41** siguiendo el esquema esbozado en el Esquema 8 (en el que R1 y R2 de la fórmula **41** corresponden a sustituyentes apropiados que proporcionen los compuestos de la invención). La olefina se trató con MCPBA para proporcionar el epóxido **42**. El epóxido se trató con amina para proporcionar el producto de apertura de anillo **43**. A continuación, el alcohol amino se cicló al espirocarbamato **44**. La conversión de **44** en la amida y finalmente en el ácido hidroxámico **41** transcurrió a través del mismo enfoque descrito anteriormente.

Esquema 8



30 La serie de 4-aril-1,2,3,6-tetrahidro-piridina de fórmula 45 y 4-aril-piperidina de fórmula 46 puede prepararse siguiendo el Esquema 9. Por ejemplo, el acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio del éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico 47 con ácido arilborónico puede proporcionar compuestos de fórmula 48 utilizando procedimientos convencionales (por ejemplo, Y. Deng, L. Gong, A. Mi, H. Liu, Y. Jiang, Synthesis, 2003, 337-339). El grupo protector Boc puede eliminarse mediante tratamiento de la correspondiente amina con TFA o HCl. Utilizando un método convencional de hidrogenación, la 4-aril-1,2,3,6-tetrahidro-piridina puede convertirse en la correspondiente 4-aril-piperidina.

Esquema 9



La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden en modo alguno ser limitativos.

55 **EJEMPLOS**

Los reactivos y disolventes utilizados más adelante pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE.UU.). Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación entre masa y carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se presenta un solo valor m/e para el ion M+H (o, como se ha indicado, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos.

Ejemplo 1

65 **(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Etapa 1a. Preparación de BnNH-L-Asp(O^tbutil)-OBn

5 A una mezcla de HL-Asp(O^tbutil)-OH (22 g, 106 mmol) y bromuro de bencilo (35 g, 205 mmol) en tolueno (600 ml) se añadió DBU (33 g, 217 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash (hexano y acetato de etilo: gradiente del 0% al 10% en 12 minutos) para proporcionar 12,1 g (30,9%) del producto deseado BnNH-L-Asp(O^tbutil)-OBn. MS (ESI): 370,3 (M+H⁺).

Etapa 1b. Preparación de (2S)-2-{bencil[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo

10 Una mezcla de BnNH-L-Asp(O^tbutil)-OBn de la etapa 1a (12,1 g, 32,6 mmol), K₂CO₃ (14 g, 3 eq.), NaI (3,0 g, 20 mmol) y 1-cloro-2-clorometil-1-propeno (5,1 g, 40,8 mmol) en MeCN (150 ml) se agitó a 81°C durante 16 horas. Una vez enfriada, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante Combiflash (hexano y acetato de etilo: gradiente del 0% al 8% durante 12 minutos) para dar (2S)-2-{bencil[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo (8,7 g), MS (ESI): 458,3/460,3 (M+H⁺).

Etapa 1c. Preparación de (2S)-2-{bencil[2-(yodometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo

20 Se agitó a TA, durante la noche, una mezcla de (2S)-2-{bencil[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo de la etapa 1b (8,7 g) y NaI (8,0 g) en acetona (100 ml). El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trató con cloruro de metileno y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice para dar (2S)-2-{bencil[2-(yodometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo (9,2 g). MS (ESI): 550,2 (M+H⁺).

Etapa 1d. Preparación de (2S,3S)-1-bencil-5-metilenpiperidina-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-terc-butilo

25 A una solución enfriada (-78°C) de (2S)-2-{bencil[2-(yodometil)prop-2-en-1-il]amino}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo de la etapa 1c (9,2 g) en THF (50 ml) se añadió, gota a gota, LiHMDS (1,0 M en THF, 20,2 ml) a -78°C durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y a continuación se dejó calentar a -30°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico al 10% (10 ml) y se diluyó con salmuera (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash (hexano y acetato de etilo: gradiente del 0% al 5% durante 12 minutos) para dar el (2S,3S)-1-bencil-5-metilenpiperidina-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-terc-butilo deseado (3,45 g). MS (ESI): 422,3 (M+H⁺).

Etapa 1e. Preparación de (2S,3S)-5-metilenpiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo

40 Se agitó una mezcla de (2S,3S)-1-bencil-5-metilenpiperidina-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-terc-butilo de la etapa 1d (2,3 g) y cloroformiato de bencilo (3 ml) a 65°C durante 28 horas. El exceso del cloroformiato de bencilo se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash (hexano y acetato de etilo: gradiente del 0% al 10% durante 12 minutos) para dar el compuesto deseado (2S,3S)-5-metilenpiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo (1,40 g). MS (ESI): 488,1 (M + Na⁺); 366,1 (M+H⁺ - COO(t-Bu)).

Etapa 1f. Preparación de (6S,7S)-5-azaespiro[2.5]octano-5,6,7-tricarboxilato de 5,6-dibencil 7-terc-butilo

45 Se añadió, gota a gota, una solución de Diazald (5,0 g) en éter etílico (50 ml) a una mezcla de KOH (2,65 g), éter etílico de di(etilenglicol) (5 ml), agua (4 ml) y éter etílico (5 ml) a 60°C. El diazometano formado se destiló directamente en un matraz de reacción que contenía una mezcla de (2S,3S)-5-metilenpiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo de la etapa 1e (4,0 g) y acetato de paladio(II) (50 mg) en éter etílico (30 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash para proporcionar el compuesto (6S,7S)-5-azaespiro[2.5]octano-5,6,7-tricarboxilato de 5,6-dibencil 7-terc-butilo (3,86 g). MS (ESI): 502,3 (M + Na⁺); 380,3 (M+H⁺ - COO(t-Bu)).

Etapa 1g. Preparación de ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico

55 Se hidrogenó (6S,7S)-5-azaespiro[2.5]octano-5,6,7-tricarboxilato de 5,6-dibencil 7-terc-butilo (2,0 g) en metanol (6S,7S) (100 ml) con Pd-BaSO₄ al 5% (750 mg) en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a TA. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se secó a presión reducida para producir ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico (1,06 g). MS (ESI): 256,1 (M+H⁺); 200,1 (M+H⁺-t-Bu).

Etapa 1h. Preparación de Bn₂N-L-Asp(O^tButil)-OBn

60 A una suspensión de éster β-terc-butílico del ácido L-aspártico (12,5 g, 66 mmol) en DMF (100 ml) y DMSO (25 ml) se añadió bromuro de bencilo (39,5 ml, 236 mmol) seguido de K₂CO₃ (27,5 g, 198 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales se filtraron y el filtrado se redujo a un volumen pequeño mediante evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y la solución

resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera tres veces, se secó mediante MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como elución EtOAc/hexano al 10% para proporcionar 25,1 g de $\text{Bn}_2\text{N-L-Asp-(O}^t\text{Butil)-OBn}$ (83%). MS (ESI): 460,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 *Etapa 1i: Preparación de (3S)-2-alil-3-(dibencilamino)succinato de 4-bencil 1-terc-butilo*

10 A una solución de $\text{Bn}_2\text{N-L-Asp(O}^t\text{Butil)-Obn}$ de la etapa 1h (9,7 g, 21,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78°C , se añadió una solución 0,5 M de KHMDS en tolueno (50,7 mmol). Después de agitar a -78°C durante una hora, se añadió yoduro de alilo (2,9 ml, 31,7 mmol). La temperatura se aumentó a -30°C y se siguió agitando a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. La reacción se interrumpió con solución de ácido cítrico al 10%, seguido de dilución con una pequeña cantidad de salmuera. La solución resultante se extrajo con AcOEt tres veces. La solución combinada se lavó con salmuera tres veces, se secó mediante MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como elución EtOAc/hexano al 20% para proporcionar una mezcla de cis y anti-producto (3S)-2-alil-3-(dibencilamino)succinato de 4-bencil 1-terc-butilo (8,1 g, 77%). MS (ESI): 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 *Etapa 1j: Preparación de (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-(2,3-dihidroxiopropil)succinato de 1-bencil 4-terc-butilo*

20 A una suspensión de una mezcla de cis y anti-producto (3S)-2-alil-3-(dibencilamino)succinato de 4-bencil 1-terc-butilo de la etapa 1i (3 g, 6,01 mmol) en acetona y agua (10 ml, 1:1 v/v) a 0°C se añadió NMO (0,774 g, 6,61 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante una hora, a continuación se añadió una solución de OsO_4 (4%) en agua (0,15 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión de reacción se añadió hidrosulfito sódico (90 mg) y se agitó aproximadamente 1 hora. La suspensión de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc tres veces y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó mediante MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como elución EtOAc/hexano al 50% para proporcionar el (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-(2,3-dihidroxiopropil)succinato de 1-bencil 4-terc-butilo deseado (1,78 g, 56%). MS (ESI): 534,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 *Etapa 1k: Preparación de (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-{2-hidroxi-3-[(metilsulfonil)oxi]propil}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo.*

30 Se disolvió (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-(2,3-dihidroxiopropil)succinato de 1-bencil 4-terc-butilo de la etapa 1j (2,917 g, 5,47 mmol) en piridina (10 ml), se enfrió a 0°C y se añadió MsCl (0,444 ml, 5,74 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 4 horas y se diluyó mediante ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc tres veces. La solución orgánica combinada se lavó con ácido cítrico al 10% tres veces, a continuación con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró, el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como elución EtOAc/hexano al 50% para proporcionar (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-{2-hidroxi-3-[(metilsulfonil)oxi]propil}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo (2,696 g, 81%). MS (ESI): 612.1.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35 *Etapa 1l. Preparación de ácido (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico*

40 A una solución de (2S,3S)-2-(dibencilamino)-3-{2-hidroxi-3-[(metilsulfonil)oxi]propil}succinato de 1-bencil 4-terc-butilo de la etapa 1k (5,02 g, 8,2 mmol) en metanol (40 ml) se añadió solución de negro de Pd y HCl 1M (4 ml). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H_2 a 50 psi durante la noche. El catalizador se separó por filtración y la solución se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en etanol y se añadió trietilamina (2 ml). La solución se calentó a reflujo durante tres horas y, a continuación, se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto bruto ácido (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico, el compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI): 189,9 ($\text{M}+\text{H}^+ -t\text{-Bu}$); 246,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); 268,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

45 *Etapa 1m. Preparación de (2S,3S)-5-hidroxipiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo*

50 A una solución de ácido (2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (2,02 g), bruto de la etapa anterior 11 en DMF, se añadió N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida (3,08 g, 12,36 mmol) seguido de NMM (2,71 ml, 24,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se acidificó a un pH de 1 con HCl 1M, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó mediante MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como disolvente de elución MeOH/ CH_2Cl_2 al 10% para proporcionar una mezcla bruta (2,17 g; 70%). MS (ESI): 280,0 ($\text{M}+\text{H}^+ -\text{COO}(t\text{-Bu})$); 402,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

55 Al material anteriormente indicado (1,28 g, 3,38 mmol) en benceno (15 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,68 ml, 5,75 mmol) seguido de DBU (1,01 ml, 6,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió EtOAc. La solución se lavó con ácido cítrico al 10% tres veces, a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y a continuación se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando como disolvente de elución EtOAc/hexano al 40% para proporcionar (2S,3S)-5-hidroxipiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo (0,96 g, 61%). MS (ESI): 370,0 ($\text{M}+\text{H}^+ -\text{COO}(t\text{-Bu})$); 492,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

60 *Etapa 1n. Preparación de (2S,3S)-5-oxopiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo*

65

A una solución enfriada de cloruro de oxalilo (315 mg) en cloruro de metileno (2,5 ml) se añadió, gota a gota, una solución de DMSO (0,30 ml) en cloruro de metileno (3,0 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió, gota a gota, (2S,3S)-5-hidroxipiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo de la etapa 1m (900 mg) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla se agitó a una temperatura de -78°C a -60°C durante 1 hora. Se añadió trietilamina (620 mg) en cloruro de metileno (2,5 ml). La mezcla se dejó calentar a TA durante un período de 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar (2S,3S)-5-oxopiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo (570 mg). MS (ESI): 490,3 (M + Na⁺); 368,2 (M+H⁺ - COO(t-Bu)).

Etapa 1o: Preparación de (2S,3S)-5-metilenpiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo

A una solución de (2S,3S)-5-oxopiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo de la etapa 1n (850 mg) en tolueno (10 ml) se añadió, gota a gota, una solución de Ph₃P=CH₂ (0,25 M en tolueno/THF (3:1), 9,1 ml) a -10°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar a TA durante un período de 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar (2S,3S)-5-metilenpiperidina-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dibencil 3-terc-butilo (546 mg). MS (ESI): 488,1 (M + Na⁺); 366,1 (M+H⁺ - COO(t-Bu)).

Etapa 1p: Preparación de (6S,7S)-5-metil-6-([4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico de la etapa 1g (25 mg), BOP (45 mg), 1-(3-metilfenil)piperazina (176 mg) y diisopropiletilamina (70 µl) en DMF (500 µl) se agitó a TA durante la noche. Se añadió a la mezcla solución de formaldehído (0,5 M en THF/MeCN (1:1), 600 µl) seguido de NaBH(OAc)₃ (0,25 M en THF/MeCN (1:1), 1.000 µl). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ (7,5%, 3x1 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y se concentró. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Etapa 1q: Preparación de (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Se disolvió el producto bruto de la etapa 1p en cloruro de metileno (3 ml). Se añadió a la solución TFA (3 ml) seguido de agua (0,15 ml). La mezcla se agitó a TA durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (200 µl). Se añadió a la solución BOP (45 mg) e hidroxilamina (21 mg). La mezcla se ajustó a pH: 9 con diisopropiletilamina (~ 80 µl), y se agitó a TA durante la noche, y se sometió a purificación mediante RP-HPLC directa para proporcionar el producto final (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 387,1.

Ejemplo 2

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-fenilpiperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 373,2.

Ejemplo 3

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 441.

Ejemplo 4

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 387,1.

Ejemplo 5

(6S,7S)-6-([4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 407,1.

Ejemplo 6

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 432,0.

Ejemplo 7

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-fenilpiperidin-1-il)-carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,2.

Ejemplo 8

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 388.

Ejemplo 9

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 370,0.

Ejemplo 11

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-quinolin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 424,3.

Ejemplo 12

(6S,7S)-6-[[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 441.

Ejemplo 13

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-quinolin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 424,3.

Ejemplo 14

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(2-metilquinolin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 438,4.

Ejemplo 15

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(2-feniletil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 401,3.

Ejemplo 16**(6S,7S)-N-hidroxi-S-metil-6-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 373,3.

Ejemplo 17**10 (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 418,3.

15 Ejemplo 18**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 403.

Ejemplo 19**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-fenoxipiperidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 388,3.

Ejemplo 20**30 (6S,7S)-6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 344,3.

35 Ejemplo 21**(6S,7S)-6-(4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 350,2.

Ejemplo 22**45 (6S,7S)-6-[(3-bencilpirrolidin-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 372,3.

50 Ejemplo 23**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 374,2.

Ejemplo 24**60 (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[4-(2-piridin-4-iletíl)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 401,3.

65 Ejemplo 25

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-({4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 442,3.

Ejemplo 26**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-({4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 442,3.

Ejemplo 27**(6S,7S)-6-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 379,3.

Ejemplo 28**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 388,3.

Ejemplo 29**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

30 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 388,3.

Ejemplo 30**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 388,3.

Ejemplo 31**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida***Etapa 1. Preparación de 4-(2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina*

50 A una solución de 4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,51 mmol), Na₂CO₃ (2,1 ml, 2,0 M), LiCl (188 mg) y 12 mg de Pd(PPh₃)₄ se añadió ácido 2-metilfenilborónico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,0 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y se lavó mediante Na₂CO₃ 2N y solución de NH₄OH y salmuera saturada. El residuo bruto se purificó mediante columna ultrarrápida para dar 370 mg del compuesto puro.

55 El material anteriormente indicado se disolvió en 4,5 ml de CH₂Cl₂ y 0,5 ml de H₂O, seguido de adición de 5 ml de TFA. La mezcla se agitó a TA durante 50 minutos. A continuación, la mezcla se concentró para dar el material correspondiente.

Etapa 2. Preparación de (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60 Se acopló 1,4-(2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina a ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1 para dar la (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida deseada. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,1.

65

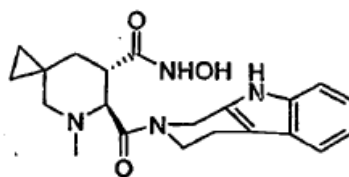
Ejemplo 32

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 373,1.

Ejemplo 33

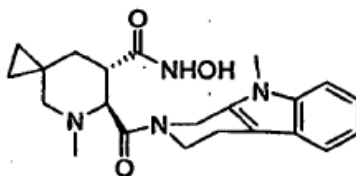
(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-(1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 383,0.

Ejemplo 34

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 396,9.

Ejemplo 35

(6S,7S)-6-[[4-(2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 388,0.

Ejemplo 36

(6S,7S)-6-[[4-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 404,0.

Ejemplo 37

(6S,7S)-6-[[4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 415,1.

Ejemplo 388

5

(6S,7S)-6-([4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 356.

Ejemplo 39

(6S,7S)-6-([4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 418,0.

Ejemplo 40

20 **(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-N(6),5-dimetil-N(6)-(3-fenilpropil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 360,1.

Ejemplo 41

(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-N(6)-isobutil-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

30 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 284,0.

Ejemplo 42

35 **(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 418,0.

Ejemplo 43

40

(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-N(6)-isobutil-N(6),5-dimetil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 298,0.

45

Ejemplo 44

(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-(2-fenoxietil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 348,0.

Ejemplo 45

55 **(6S,7S)-N(7)-hidroxi-N(6)-[2-(4-metoxifenil)etil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 362,0.

Ejemplo 46

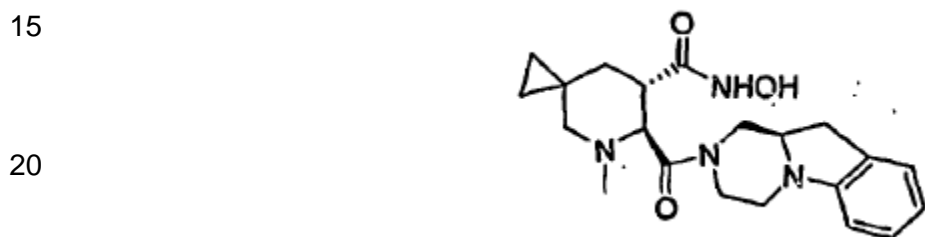
(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-(4-fenilbutil)-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

60 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 360,0.

65

Ejemplo 47**(6S,7S)-N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida**

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 353,0.

Ejemplo 48**10 (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(10aR)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-ilcarbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25 *Etapa 1. Preparación de {[2(R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilcarbonil]amino}acetato de metilo.*

A una solución de ácido (2R)-indolina-2-carboxílico (1 g, 5,64 mmol) y sal de HCl del éster metílico del ácido aminoacético (710 mg, 5,64 mmol) y BOP (2,75 g, 1,1 eq.) en 15 ml de DMF, se añadieron 2,95 ml de base de Hünig. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó en solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc tres veces, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el {[2(R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilcarbonil]amino}acetato de metilo deseado. El material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

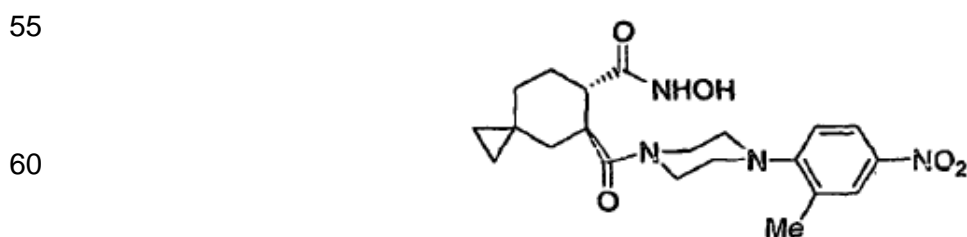
35 *Etapa 2. Preparación de (10aR)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol*

Se mezcló {[2(R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilcarbonil]amino}acetato de metilo (390 mg) con 100 mg de NaOMe en 5 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a RT. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar la (10aR)-2,3,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1,4-diona deseada.

40 A una solución de (10aR)-2,3,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1,4-diona (200 mg, 0,99 mmol) en 5 ml de THF se añadió LAH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Un tratamiento convencional proporcionó 170 mg de (10aR)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol puro.

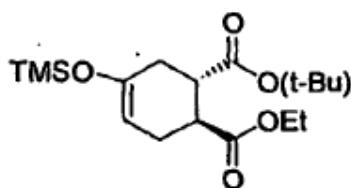
45 *Etapa 3.*

Utilizando el procedimiento descrito en el Ej. 1, se convirtió (10aR)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol en la (6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(10aR)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)ilcarbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida deseada. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 385,0.

50 Ejemplo 49**(5,6-trans)-N-hidroxi-5-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-6-carboxamida**

65 *Etapa 1. Preparación de (1,2-trans)-4-[(trimetilsilil)oxi]ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo*

5



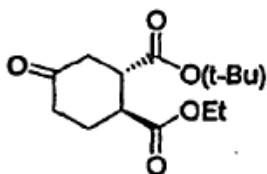
10

15 A -20°C , se añadió lentamente, con agitación, una solución 0,4 M en tolueno de bis(2,6-di-terc-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio (MAD) (50 ml, 20 mmoles) a disolvente cloruro de metileno (15 ml). A esta temperatura, se añadió lentamente, con agitación, a la solución MAD una solución de etil fumarato de terc-butilo (3,60 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). A -20°C , a la mezcla de reacción, se añadió lentamente una solución de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (2,56 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 70 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de ácido cítrico, y se diluyó con cloruro de metileno. Parte del material insoluble salió y se separó por filtración. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (x2). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, se obtuvieron 4,12 g de producto puro. El filtrado se volvió a purificar mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron otros 0,56 g de producto puro y se recuperaron 0,78 g del material de partida etil fumarato de terc-butilo. Rendimiento: 97%.

25

Etapa 2. Preparación de (1,2-trans)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo.

30



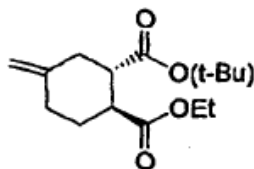
35

40 El compuesto (1,2-trans)-4-[(trimetilsilil)oxi]ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo de la etapa 1 (0,72 g, 2,1 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se añadió solución saturada de ácido cítrico (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido. El metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (x1), salmuera (x1), se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el producto cuantitativo.

45

Etapa 3. Preparación de (1,2)-4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo.

50



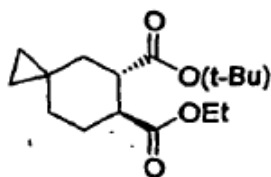
55

60 A la mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,87 g, 2,4 mmol) en tolueno (6 ml) y TNF (2 ml), se añadió 1M de NaHMDS (2,4 ml, 2,4 mmol) en THF. La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 horas. Esta mezcla se añadió lentamente, con agitación, a una solución previamente enfriada (-10°C) de compuesto (1,2-trans)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo de la etapa 2 (0,57 g, 2,1 mmol) en tolueno (8 ml). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos, a continuación, a t.a. durante 1,5 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x1); salmuera (x2); se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,56 g de (1,2)-4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo. Rendimiento: 99%.

65

Etapa 4. Preparación de (5,6-trans)-espiro[2.5]octano-5,6-dicarboxilato de 5-terc-butil 6-etilo

5

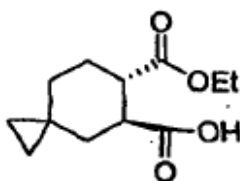


10

15 A una solución de KOH (5 g) en agua (8 ml), éter etílico de di(etilenglicol) (24 ml) y éter etílico (25 ml) en un matraz A, se añadieron 3 g de diazald en tres porciones. Después de añadir la primera porción de diazald, el matraz se puso en un baño de aceite precalentado (a 60°C) con el fin de separar por destilación el CH₂N₂ formado con éter a otro matraz (B) previamente enfriado a aproximadamente -15°C y que contenía (1,2)-4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-terc-butil 1-etilo de la etapa 3 (500 mg), y Pd(OAc)₂ (80 mg) en éter (15 ml). Después de 5 minutos, se sacó el baño de aceite del matraz A. A continuación, se añadió la segunda porción de diazald, y se repitió dos veces el procedimiento anterior. Una vez finalizada la destilación de CH₂N₂ con éter en el matraz B, se sacó el baño frío del matraz B. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas y, a continuación, se filtró a través de gel de sílice, se aclaró con acetato de etilo y, a continuación, cloruro de metileno. El filtrado se concentró. El residuo resultante se trató según los procedimientos descritos anteriormente, tres veces más. Un tratamiento normal proporcionó (5,6-trans)-espiro[2.5]octano-5,6-dicarboxilato de 5-terc-butil 6-etilo (rendimiento del 80%).

25 *Etapa 5. Preparación de ácido (5,6-trans)-6-(etoxicarbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxílico*

30

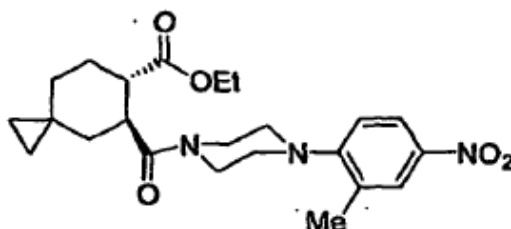


35

40 Se disolvió (5,6-trans)-espiro[2.5]octano-5,6-dicarboxilato de 5-terc-butil 6-etilo (150 mg, 0,53 mmol) en una solución de cloruro de metileno (2 ml), TFA (2 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró para producir el producto cuantitativo ácido (5,6-trans)-6-(etoxicarbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxílico.

45 *Etapa 6. Preparación de (5,6-trans)-5-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-6-carboxilato de etilo*

45



50

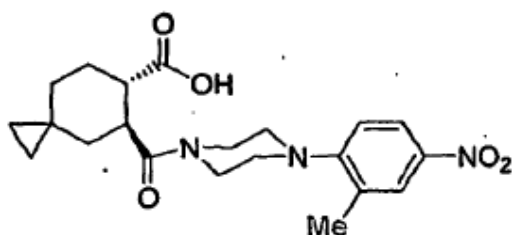
55

60 Se disolvieron en DMF (1 ml) ácido (5,6-trans)-6-(etoxicarbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxílico de la etapa 5 (27,4 mg, 0,12 mmol) y 1-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina (29,4 mg, 0,13 mmol). A la solución resultante, se añadió reactivo BOP (56,3 mg, 0,127 mmol). Después de agitar 10 minutos, se añadió a la mezcla DIEA. Se agitó a t.a. durante la noche y, a continuación, se inactivó con solución saturada de ácido cítrico. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua (x1) y salmuera (x1); se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar (5,6-trans)-5-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-6-carboxilato de etilo.

65 *Etapa 7. Preparación del compuesto ácido (5,6-trans)-5-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-6-carboxílico*

5

10



15

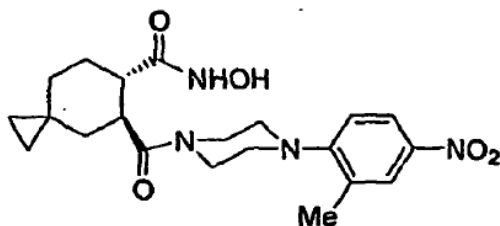
20

El (5,6-trans)-5-([4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 6 se mezcló en THF (2 ml), agua (0,4 ml) y LiOH.H₂O (200 mg) y se calentó a reflujo durante 36 horas. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido cítrico saturado y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico (x1), salmuera (x1), y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar ácido (5,6-trans)-5-([4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxílico.

25

Etapa 8. Preparación del compuesto (5,6-trans)-N-hidroxi-5-([4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxamida

30



35

40

A una solución de ácido (5,6-trans)-5-([4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxílico obtenido en la etapa 7 y sal de HCl de hidroxilamina (30 mg, 4,3 mmol) en 1 ml de DMF, se añadió agente de acoplamiento BOP (56,3 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió a la mezcla DIEA. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se supervisó mediante HPLC. El producto final deseado se purificó mediante RP-HPLC para dar 25,6 mg de (5,6-trans)-N-hidroxi-5-([4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxamida con un rendimiento del 50% en tres etapas. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 417,2.

45

Ejemplo 50

(5,6-trans)-N-hidroxi-6-([4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 49. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,2.

Ejemplo 51

(5,6-trans)-N-hidroxi-5-([4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxamida

55

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 49. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 355.

Ejemplo 52

60

(5,6-trans)-N-hidroxi-5-([4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 49. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,0.

65

Ejemplo 53

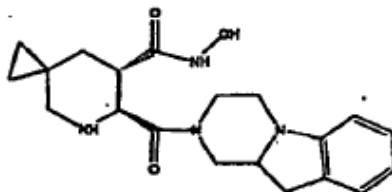
(5,6-trans)-N-hidroxi-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]espiro[2.5]octano-5-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 49. Ms(ESI): (M+H)+ = 355.

5

Ejemplo 54**(6S,7S)-N-hidroxi-6-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10



15

20

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 48. Ms(ESI): (M+H)+ = 371,2.

25

Ejemplo 55**(6S,7S)-6-(1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

30

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 48. Ms(ESI): (M+H)+ = 399,4.

Ejemplo 56

35

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 414,0.

40

Ejemplo 57**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo**

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 490,0.

Ejemplo 58

50

(6S,7S)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 434,0.

55

Ejemplo 59**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 402,4.

Ejemplo 60

65

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[3-(2-feniletil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 386,0.

5 **Ejemplo 61**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-{{4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il}carbonil}-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 402,4.

Ejemplo 62

15 **(6S,7S)-6-{{4-[3-(aminocarbonil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil}-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 398,9.

20 **Ejemplo 63**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-{{4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il}carbonil}-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 402,4.

Ejemplo 64

30 **(6S,7S)-6-{{4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il}carbonil}N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 391,3.

35 **Ejemplo 65**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-{{4-(2-metil-3-nitrofenil)piperazin-1-il}carbonil}-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

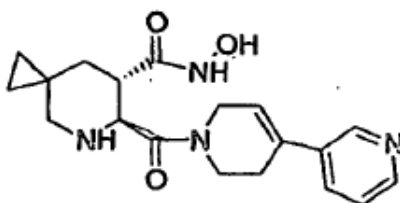
40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 418,3.

Ejemplo 66

45 **(6S,7S)-6-(3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

45

50



55

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 357,4.

60 **Ejemplo 67**

(6S,7S)-N-(7)-hidroxi-N(6)-(4-metoxifenil)-N(6)-metil-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

65 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 334.

Ejemplo 68

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 403,0.

Ejemplo 69**(6S,7S)-6-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 407,3.

Ejemplo 70**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-fenil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 373.

Ejemplo 71**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 387.

Ejemplo 72**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 388,4.

Ejemplo 73**(5S,6S)-N-hidroxi-6-[[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]espiro[2.5]octano-5-carboxamida**

30 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 343,3.

Ejemplo 74**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-isobutirilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 353.

Ejemplo 75**(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 395.

Ejemplo 76**(6S,7S)-N(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-{4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil}-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida*****Etapa 1. Preparación de 4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenilamina***

45
50
55
60
65 A una mezcla de 2-metilquinolina (43,0 g, 0,3 mol), hierro (5,04 g, 0,09 mol), FeSO₄·7 H₂O (25,0 g, 0,09 mol) en metanol (400 ml) y agua (200 ml), se añadió ácido sulfúrico (concentrado, 16,0 ml, 0,3 mol) a 0°C y, a continuación, se añadió lentamente H₂O₂ (160 ml) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con agua, se basificó con hidróxido amónico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La recristalización a partir de éter etílico/hexano dio 4-(2-metilquinolin-4-il)metanol (12,0 g). ESI (M+H)⁺ 173,9.

Se disolvió (2-metilquinolin-4-il)metanol (7,0 g) en cloroformo (150 ml) y se enfrió a 0°C, se añadió lentamente el cloruro de tionilo (15,0 ml) a esta temperatura y, a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se trituró con acetato de etilo/éter etílico para proporcionar el compuesto 4-clorometil-2-metilquinolina como la sal de HCl (9,0 g). ESI (M+H)⁺ 191,9.

La mezcla de 4-clorometil-2-metilquinolina (6,84 g, 30,0 mmol), éster terc-butílico del ácido (4-hidroxifenil)carbámico (6,24 g, 30,0 mmol), Cs₂CO₃ (20,0 g, 60,0 mmol), y *n*-Bu₄Ni (11,1 g, 30,0 mmol) en DMSO (150 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió, se vertió en agua fría, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se sometió a cromatografía mediante CH₂Cl₂/EtOAc para proporcionar el compuesto éster terc-butílico del ácido [4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-carbámico (8,0 g). ESI (M+H)⁺ 365,3.

A una solución del compuesto éster terc-butílico del ácido [4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]carbámico (1,5 g) en acetato de etilo (5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió éter etílico y el precipitado se filtró y se lavó con éter etílico para proporcionar 4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenilamina como una sal de HCl (1,3 g). ESI (M+H)⁺ 265,0.

Etapa 2. Preparación de (6S,7S)-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en DMF (2,0 ml) 4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenilamina como una sal de HCl (94,0 mg, 0,28 mmol) y ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico (70,0 mg, 0,27 mmol). Se añadió BOP (143,0 mg, 0,32 mmol) a la solución anterior y, a continuación, se enfrió a 0°C. Se añadió diisopropiltilamina (0,175 ml, 1,0 mmol) a la mezcla anterior a 0°C y, a continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El (6S,7S)-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo bruto (140 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ESI (M+H)⁺ 502,4.

Etapa 3. Preparación de (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (6S,7S)-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,27 mmol) en metanol (3,0 ml) se añadió formaldehído (solución al 37% en agua, 0,5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (0,25 g, 1,2 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Se secó y se concentró. Se obtuvo (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (105,0 mg) mediante columna utilizando CH₂Cl₂/metanol (10%). ESI (M+H)⁺ 516,5.

Etapa 4. Preparación de ácido (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico

Se añadió TFA (1,0 ml) a una solución de (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (105,0 mg) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó para proporcionar ácido (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico (140 mg) como una sal de TFA. ESI (M+H)⁺ 460,3.

Etapa 5. Preparación de (6S,7S)-N-(7)-hidroxi-5-metil-N(6)-[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

Se añadió BOP (120,0 mg, 0,24 mmol) a una solución de ácido (6S,7S)-5-metil-6-[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]amino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico (140 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) a 0°C seguido de clorhidrato de hidroxilamina (28,0 mg, 0,40 mmol). A continuación, se añadió a la mezcla anterior 4-metilmorfolina (0,07 ml, 0,70 mmol) a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El producto (70 mg) se purificó mediante HPLC preparativa. ESI (M+H)⁺ 475,4.

Ejemplo 77

(6S,7S)-N(7)-hidroxi-N(6)-[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]fenil]-5-azaespiro[2.5]octano-6,7-dicarboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 77. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 461,0.

Ejemplo 78**(6S,7S)-6-[[4-(4-cianofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,0.

Ejemplo 79**10 (6S,7S)-N-hidroxi-7-[[4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 358,0.

15 Ejemplo 80**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 358.

Ejemplo 81**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 359,4.

Ejemplo 82**30 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(metoximetil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 402.

Ejemplo 83**35 3-[1-((6S,7S)-7-[[hidroxiamino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il]carbonil)piperidin-4-il]benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 416.

40 Ejemplo 84**(6S,7S)-6-[[3-ciclohexilpirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

45 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 350,4.

Ejemplo 85**50 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 398,4.

55 Ejemplo 86**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

60 Se hidrogenó (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida (10 mg) a 1,0 atm sobre BaSO₄ en MeOH durante una hora para dar el producto deseado, Ms(ESI): (M+H)+ = 400,4.

Ejemplo 87**65 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(4-propilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 398.

5 **Ejemplo 88**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,4.

Ejemplo 89

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)+ = 386.

Ejemplo 90

(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 398.

25 **Ejemplo 91**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

30 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 414,4.

Ejemplo 92

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 370,3.

40

Ejemplo 93

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

45 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)+ = 372,4.

Ejemplo 94

(6S,7S)-6-[[4-(4-terc-butilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 415,4.

55 **Ejemplo 95**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-piridin-4-ilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 360.

Ejemplo 96

(6S,7S)-6-[[3-bencilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

65 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 371,9.

Ejemplo 97**(6S,7S)-N-hidroxi-6-([5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los por ejemplo 76. Ms(ESI): (M+H)+ = 346,3.

Ejemplo 98**(6S,7S)-N-hidroxi-6-([5-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

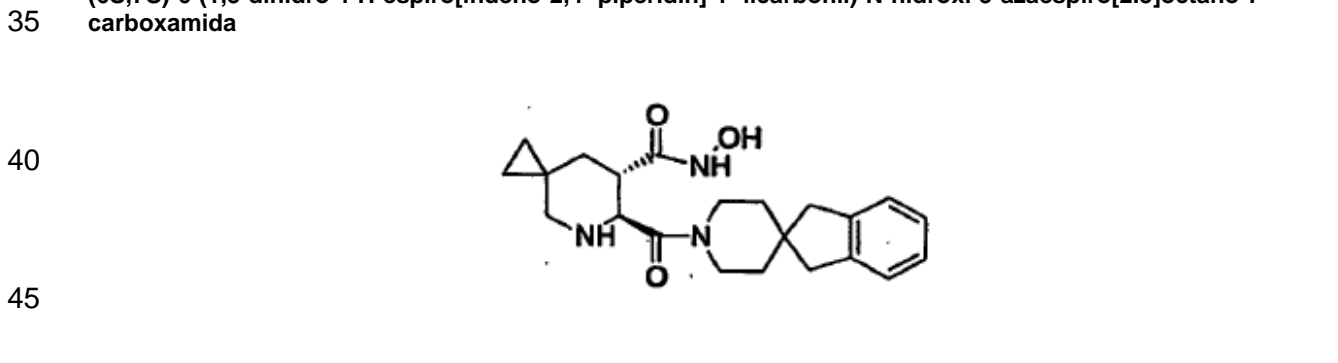
10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los por ejemplo 76. Ms(ESI): (M+H)+ = 487,4.

Ejemplo 99**(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-([5-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los por ejemplo 76. Ms(ESI): (M+H)+ = 501,4.

Ejemplo 100**(6S,7S)-6-([5-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los por ejemplo 76. Ms(ESI): (M+H)+ = 422,3.

Ejemplo 101**(6S,7S)-6-(1,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,4.

Ejemplo 102**(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-(3-isopropoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)+ = 416,4.

Ejemplo 103**4-[1-((6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo**

60 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 427,9.

Ejemplo 104

65

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 414,8.

Ejemplo 105**10 (6S,7S)-6-[[4-(2-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)+ = 385,9.

15 Ejemplo 106**4-[1-((6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)piperidin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)+ = 429,9.

Ejemplo 107**25 (6S,7S)-6-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 412,2.

30

Ejemplo 108**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 412,25.

Ejemplo 109

40

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3R]-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 344,1.

45

Ejemplo 110**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3S]-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 344,1.

Ejemplo 112**55 (6S,7S)-N-hidroxi-6-([3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 412,1.

60

Ejemplo 113**(6S,7S)-6-[[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

65

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 378,1.

Ejemplo 114**(6S,7S)-6-[[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 362,1.

Ejemplo 115**10 (6S,7S)-6-[[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 362,1.

15 Ejemplo 116**(6S,7S)-6-[[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 378,1.

Ejemplo 117**25 (6S,7S)-N-hidroxi-6-([3-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 412,1.

30 Ejemplo 118**(6S,7S)-6-[[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 374,1.

Ejemplo 119**40 (6S,7S)-6-[[3-(4-fenoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 436,2.

Ejemplo 120**45 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 386,1.

Ejemplo 121**55 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 395,1.

Ejemplo 122**60 (6S,7S)-6-[[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

65 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 374,1.

Ejemplo 123

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 345,2.

Ejemplo 124**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,2.

Ejemplo 125**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-trifluorometoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

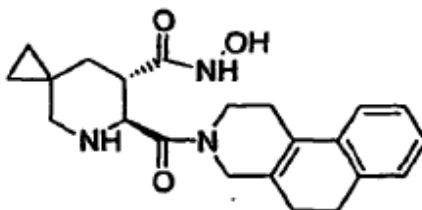
15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 440,1.

Ejemplo 126**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[5-(metoximetil)4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 400.

Ejemplo 127**(6S,7S)-N-hidroxi-6-(1,4,5,6-tetrahidrobenzo[f]isoquinolin-3(2H)-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35



40

45

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 381,9.

Ejemplo 129**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(5-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 400,2.

Ejemplo 130**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

60 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)+ = 400,2.

65

Ejemplo 131

(6S,7S)-6-[(4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 383,2.

Ejemplo 132**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS (ESI): (MH)- = 426,1.

Ejemplo 133**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS (ESI): (MH)- = 440,2.

Ejemplo 134**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS (ESI): (MH)- = 440,2.

Ejemplo 135**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isobutilo**

35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (MH)- = 454,2.

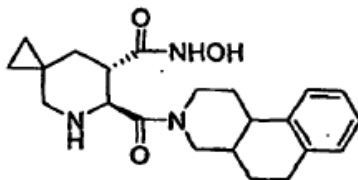
Ejemplo 136**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(5-metil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 370.

Ejemplo 143**(6S,7S)-6-(1,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[f]isoquinolin-3(2H)-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

50

55



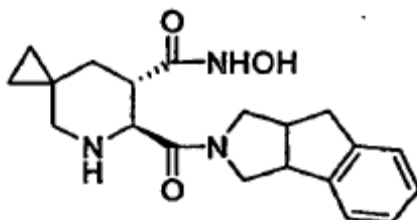
60 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 384,2.

Ejemplo 144**(6S,7S)-6-[(4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 392,1.

Ejemplo 145

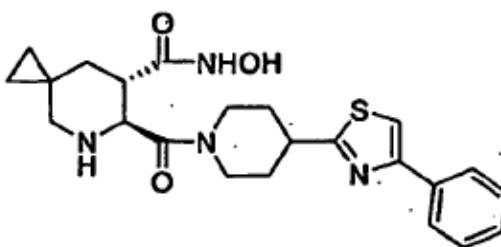
(6S,7S)-N-hidroxi-6-(3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 356,1.

Ejemplo 146

(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 441,3.

Ejemplo 147

(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 421,1.

Ejemplo 148

(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-metil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,2.

Ejemplo 149

(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

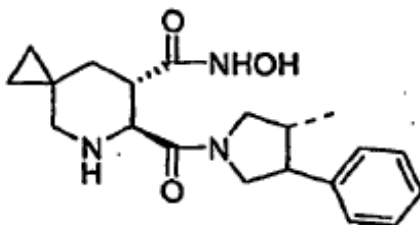
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 393,1.

Ejemplo 150**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[trans]-3-metil-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

5

10

15



20

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 358,2.

Ejemplo 151**(6S,7S)-6-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 377,2.

Ejemplo 152**(6S,7S)-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

30

35

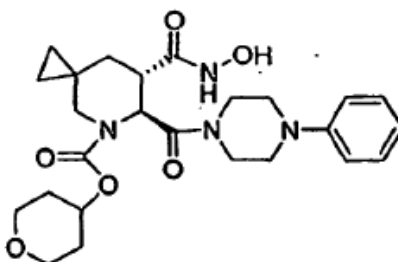
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 398,1.

Ejemplo 153**(6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo**

40

45

50



55

Etapas 1. Preparación de (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

60

A una solución de ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico (160 mg, 0,63 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió 1-fenilpiperazina (112 mg, 0,69 mmol), seguido de adición de BOP (292 mg, 0,66 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió DIEA (204 mg, 1,57 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas y se inactivó con solución saturada de KH₂PO₄, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El material bruto se purificó con columna ultrarrápida. Se obtuvo (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo cuantitativamente. LC-MS: m/z 400,1 (M+H)⁺.

65

Etapas 2. Preparación de ácido (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico

El producto anterior de (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo se agitó en 8 ml de TFA al 50% en solución de cloruro de metileno (v/v) durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se secó a alto vacío durante la noche para dar ácido (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico. LC-MS: m/z 344,1 (M+H)+.

Etapa 3. Preparación de (6S,7S)-N-(benciloxi)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

El material anterior resultante de ácido (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxílico (330 mg, 0,96 mmoles) se disolvió en DMF (2 ml). A la solución resultante, se añadió clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (307 mg, 1,92 mmoles), seguido de BOP (510 mg, 1,15 mmoles). Después de agitar 5 minutos, a 0°C, se añadió DIEA (437 mg, 3,36 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas y, a continuación, se inactivó con solución saturada de KH₂PO₄. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado con rendimiento cuantitativo.

Etapa 4. (6S,7S)-7-(((benciloxi)amino)carbonil)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

Se mezcló (6S,7S)-N-(benciloxi)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida (18,6 mg, 0,041 mmoles) con carbonato de 4-nitrofenil-tetrahidropiran-4-ilo (13,3 mg, 0,050 mmoles) y DIEA (11,0 mg, 0,083 mmoles) en THF y se agitó a t.a. durante 24 horas. Después de la concentración, el material bruto se purificó con columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (6,0 mg) con rendimiento cuantitativo.

Etapa 5. (6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

Se disolvió (6S,7S)-7-(((benciloxi)amino)carbonil)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (6,0 mg, 0,0104 mmoles) en metanol (0,3 ml) y se añadieron 2 mg de Pd/BaSO₄ al 5% a la mezcla de reacción resultante. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1,5 horas. Después de la filtración, el producto se purificó con RP-HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar 3,8 mg de sólido. LC-MS: m/z 487,1 (M+H)+; 509,0 (M+Na)+.

Ejemplo 154

(6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo

Etapa 1. (6S,7S)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil-5-etilo

La mezcla de (6S,7S)-6-((4-fenil)piperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo preparado en el ejemplo 153 (40 mg, 0,10 mmoles), cloroformiato de etilo (13 mg, 0,12 mmoles) y DIEA (26 mg, 0,2 mmoles) en acetonitrilo (0,20 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó con columna ultrarrápida. Se obtuvo una cantidad de 29 mg de (6S,7S)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil-5-etilo. Rendimiento: 61%. MS: m/z 472,3 (M+H)+.

Etapa 2. Ácido (6S,7S)-5-(etoxicarbonil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-dicarboxílico

El material anteriormente indicado de (6S,7S)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil-5-etilo se agitó en 2 ml de TFA al 50% en solución de DCM (v/v) durante 1,5 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se secó a alto vacío durante la noche para dar cuantitativamente el producto deseado. LC-MS: m/z 416,2 (M+H)+; 853,4 (2M+Na)+.

Etapa 3. (6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo

A una solución de ácido (6S,7S)-5-(etoxicarbonil)-6-(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-5-azaespiro[2.5]octano-7-dicarboxílico (30 mg, 0,072 mmoles) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (15 mg, 0,217 mmoles) y BOP (34 mg, 0,076 mmoles) en DMF (0,30 ml), DIEA (33 mg, 0,253 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. El producto final se purificó con HPLC preparativa para dar un sólido (14,5 mg). Rendimiento: 37%. MS: m/z 431,2 (M+H)+; 883,5 (2M+Na)+.

Ejemplo 155

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo*Etapa 1*

5

(6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadió 1-fenilpiperazina (124 mg, 0,76 mmol) a una mezcla de ácido (6S,7S)-7-(terc-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico (180 mg, 0,70 mmol) y BOP (320 mg, 0,75 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se añadió N-metilmorfolina (300 µl). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se concentró para proporcionar 248,4 mg del (6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo.

15

*Etapa 2**(6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil 5-metilo*

20 Se añadió cloroformiato de metilo (55 µl, 700 µl) a una solución de (6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (248,4 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletamina (0,70 mmol, 0,125 ml) en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se eliminó el disolvente para proporcionar un residuo que se disolvió en éter etílico (15 ml), se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se concentró para proporcionar 281 mg del (6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil 5-metilo.

25

*Etapa 3**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo*

30

Se trató (6S,7S)-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5,7-dicarboxilato de 7-terc-butil 5-metilo (281 mg) con una solución de 5 ml de TFA en 5 ml de diclorometano y 1,0 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se coevaporó con metanol (2 x 3 ml), y se secó a alto vacío.

35

El residuo anterior se disolvió en DMF (4,0 ml) y se enfrió con baño de agua helada. A la solución resultante, se añadieron PyBOP (320 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (125 mg) y N-metilmorfolina (320 µl). Después de 15 minutos, se sacó el baño de agua helada y se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se ajustó a pH 2 con TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC para dar 126 mg del producto deseado: (6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo. MS(ESI): (M+H)⁺ = 417,1.

40

Ejemplo 156**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 361,2.

Ejemplo 157

50

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(4-quinolin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 410,1.

55

Ejemplo 158**(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 398,2.

Ejemplo 159

65

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[[3-(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 358,1.

5 **Ejemplo 160**

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 402,1.

Ejemplo 161

15 **(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 345,1.

20 **Ejemplo 162**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-piridin-2-ilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 345,1.

Ejemplo 163

30 **(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-metil-3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 358,2.

35 **Ejemplo 164**

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 330,3.

Ejemplo 165

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(3-metil-3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

45 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 372,4.

Ejemplo 166

50 **(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

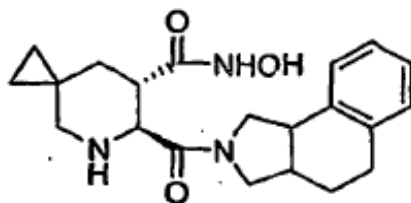
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)+ = 344,4.

55 **Ejemplo 168**

(6S,7S)-6-(1,3,3a,4,5,9b-hexahidro-2H-benzo[e]isoindol-2-ilcarbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60

65



5

10

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 370,4.

15 Ejemplo 169

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(2-naftil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

20

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 394,4.

Ejemplo 170

25

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 362,1.

Ejemplo 171

30

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(3-tienil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 350,1.

35

Ejemplo 172

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(2-tienil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

40

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 350,2.

Ejemplo 173

45

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(2-tienil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 364,1.

50

Ejemplo 174

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(2-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

55

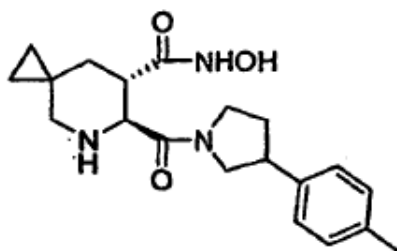
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 358,2.

Ejemplo 175

60

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

65



5

10

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 358,2.

15

Ejemplo 176

(6S,7S)-5-acetil-N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

20

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M-H)⁺ = 396,2.

25

Ejemplo 177

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

30

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 362,1.

30

Ejemplo 178

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

35

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 358,2.

Ejemplo 179

40

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-tienil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 364,1.

45

Ejemplo 180

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[[hidroxiamino]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 442,2.

Ejemplo 181

55

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 462,1.

60

Ejemplo 182

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

65

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 392,2.

Ejemplo 183

5

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-diclorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 424,1.

Ejemplo 184

(6S,7S)-6-[[4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 492,1.

Ejemplo 185

(6S,7S)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = -437,2.

Ejemplo 186

(6S,7S)-5-formil-N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 387,2.

Ejemplo 187

35

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 394,2.

40

Ejemplo 188

(6S,7S)-6-[[4-(2,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 384,1.

Ejemplo 189

50

(6S,7S)-6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 398,2.

55

Ejemplo 190

(6S,7S)-6-[[4-bifenil-3-ilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 434,2.

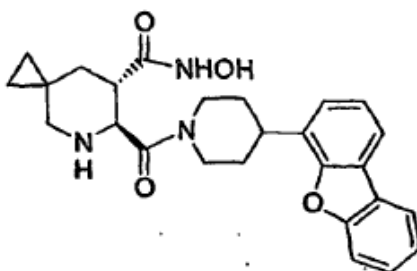
Ejemplo 191

65

(6S,7S)-6-[[4-dibenzo[b,d]furan-4-ilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5

10



15

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 448,2.

20

Ejemplo 192

(6S,7S)-6-[[4-(2,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

25

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 386,2.

30

Ejemplo 193

(6S,7S)-6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

35

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 400,2.

40

Ejemplo 194

45

3-[1-(((6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 428,2.

55

Ejemplo 195

(6S,7S)-6-[[5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 370,2.

65

Ejemplo 196

70

(6S,7S)-6-[[4-[3-(dimetilamino)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

75

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 399,2.

80

Ejemplo 197

85

3-[1-(((6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il]carbonil)piperidin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo

90

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 430,2.

95

Ejemplo 198

(6S,7S)-6-[[5-fenilazepan-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,2.

5 **Ejemplo 199**

(6S,7S)-6-([4-[3-(dimetilamino)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 401,2.

Ejemplo 200

15 **(6S,7S)-6-([4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 370,2.

20 **Ejemplo 201**

(6S,7S)-6-([3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 342,1.

Ejemplo 202

30 **(6S,7S)-6-([4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 397,2.

35 **Ejemplo 203**

(6S,7S)-6-([3,3-dimetil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 384,1.

Ejemplo 204

45 **(6S,7S)-6-([3,3-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 386,2.

50 **Ejemplo 205**

(6S,7S)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-6-([3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

55 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 420,2.

Ejemplo 206

60 **(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-([3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 400,2.

65 **Ejemplo 207**

(6S,7S)-N-hidroxi-5-metil-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 356,2.

5

Ejemplo 208**(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 397,2.

10

Ejemplo 209**(6S,7S)-6-[[4-[3-(benciloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

15

A una mezcla de 5,6-dihidro-4-(3-hidroxifenil)piridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (bruto, 100 mg) y carbonato potásico (300 mg) en DMF se añadió bromuro de bencilo (60 µl) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto (60 mg) se purificó mediante Combiflash utilizando hexano/acetato de etilo (máx. EtOAc al 10%) para proporcionar 4-(3-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo que, a continuación, se convirtió en el compuesto final utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 462,2.

20

25

Ejemplo 210**(6S,7S)-6-[[4-[3-etilfenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 384,1.

30

Ejemplo 211**(6S,7S)-6-[[4-[3-(etiloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 400,1.

40

Ejemplo 212**(6S,7S)-6-[[4-(3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 386,1.

45

Ejemplo 213**(6S,7S)-6-[[4-(3-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 402,1.

55

Ejemplo 214**(6S,7S)-6-[[4-(3-ciclopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 396,2.

60

Ejemplo 215**(6S,7S)-6-[[4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

65

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 414,2.

5 Ejemplo 216

(6S,7S)-6-([4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 416,2.

Ejemplo 217

15 **(6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Etapa 1. 4-bromo-2-etilbenzonitrilo

20 A una solución de 4-bromo-2-etilbenzonitrilo (0,4 g, 2,0 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió, lentamente, LDA (1,3 ml, 1,8 M en THF) a -78°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos más. A la anterior solución de color púrpura oscuro se añadió yoduro de metilo (0,15 ml, 2,4 mmol) a -78°C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con éter, que a continuación se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El 4-bromo-2-etilbenzonitrilo (0,34 g) se purificó mediante Combiflash.

25 *Etapa 2. 2-etil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo*

Se convirtió 4-bromo-2-etilbenzonitrilo en 2-etil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo utilizando el acoplamiento de Suzuki convencional.

30 *Etapa 3. (6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida*

35 Utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 1, se convirtió 2-etil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo en el compuesto final (6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida. MS(ESI): (M+H)⁺ = 409,2.

Ejemplo 218

40 **(6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 411,2.

45 Ejemplo 219

(6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 409,2.

Ejemplo 220

55 **(6S,7S)-6-([4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 411,4.

60 Ejemplo 221

(6S,7S)-6-([4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

65 Se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (0,147 g, 2,1 mmol) en agua (1,0 ml) a una suspensión de 6-aminobenzotiazol (0,30 g, 2,0 mmol) en HBr (48% en agua, 3 ml) a 0°C y, a continuación, la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la solución formada se añadió lentamente a una solución de bromuro de cobre (I) (0,435 g, 3,0 mmol) en HCl (conc., 5 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Se enfrió, y la mezcla de reacción se basificó con exceso de amoníaco y se extrajo con éter dietílico. El extracto combinado se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El 6-bromobenzotiazol (0,26 g) se obtuvo mediante Combiflash y, a continuación, se convirtió en el compuesto final utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 413,1.

Ejemplo 222

10 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Etapa 1. Tetrafluoroborato de 5-bromo-2-metilfenildiazonio

15 Se añadió lentamente nitrito sódico (0,56 g) en agua (2,0 ml) a una mezcla de 2-metil-5-bromoanilina (1,50 g) en ácido tetrafluorobórico (6,0 ml) y agua (4,0 ml) a una temperatura de 0°C-5°C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con agua fría, metanol frío y éter. A continuación, la mezcla se secó para proporcionar el producto tetrafluoroborato de 5-bromo-2-metilfenildiazonio (1,90 g).

20 Etapa 2. 6-bromoindazol

25 Se añadió tetrafluoroborato de 5-bromo-2-metilfenildiazonio (1,50 g) a una mezcla de acetato potásico (1,0 g) y 18-corona-6 (70 mg) en cloroformo (50 ml) a temperatura ambiente en porciones y, a continuación, la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en éter dietílico, que a continuación se lavó con agua, salmuera, se secó, y el disolvente se eliminó para dar el producto 6-bromoindazol (0,9 g). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 3. 6-bromo-1-metilindazol

35 Se disolvió 6-bromoindazol (400 mg) en metanol (10 ml). A esta solución, se añadió hidróxido potásico (450 mg) seguido de yoduro de metilo (0,50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto 6-bromo-1-metilindazol (160 mg) se separó de su isómero mediante Combiflash.

Etapa 4. (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

40 A continuación, se convirtió 6-bromo-1-metilindazol en el compuesto final utilizando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 410,2.

Ejemplo 223

45 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 412,3.

50 Ejemplo 224

(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

55 Etapa 1. 4-bromo-2-isopropilfenol

60 A una solución agitada de 2-isopropilfenol (2,0 g) en ácido acético (20 ml) se añadió ácido bromhídrico (48%, 10 ml) seguido de adición, gota a gota, de DMSO (10 ml). La mezcla se agitó otros 20 minutos y se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico. El extracto combinado se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto 4-bromo-2-isopropilfenol (2,2 g, pureza del 95% mediante HPLC).

Etapa 2. 4-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

65 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,36 g), 4-bromo-2-isopropilfenol (0,3 g) en DMF (8,0 ml) se añadió carbonato potásico (0,5 g) y PdCl₂dppf (60 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con

acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto 4-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,12 g) se obtuvo mediante Combiflash.

Etapa 3. 4-(3-isopropil-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,10 g) en tolueno (3,0 ml) a 0°C se añadió trietilamina (85 µl) seguido de anhídrido trifluoroacético (60 µl). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió a una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter dietílico. El extracto combinado se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto 4-(3-isopropil-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, pureza del 95% mediante HPLC).

Etapa 4. Clorhidrato de 2-isopropil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo

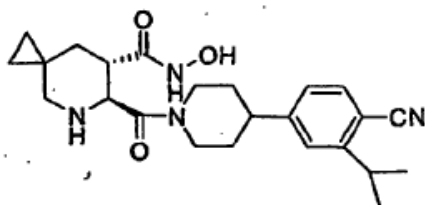
Una mezcla de 4-(3-isopropil-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,14 g), cianuro de zinc (65 mg), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (25,0 mg) en DMF (3,0 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico. El extracto combinado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El 4-(4-ciano-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (85 mg) se aisló mediante Combiflash. El producto aislado se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se añadió HCl 4 N en dioxano (3,0 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (10 ml) y el sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto clorhidrato de 2-isopropil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo (65 mg).

Etapa 5. (6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

A continuación, se convirtió el clorhidrato de 2-isopropil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzonitrilo en el compuesto final utilizando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 423,2.

Ejemplo 225

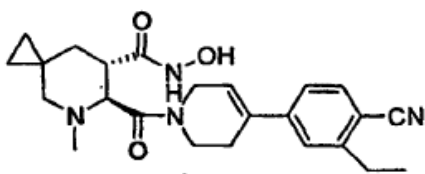
(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 425,2.

Ejemplo 236

(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



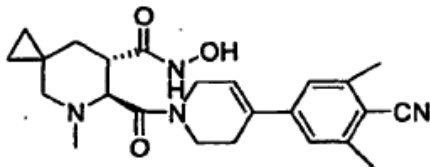
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 423,2.

Ejemplo 237

(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-metil-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5

10



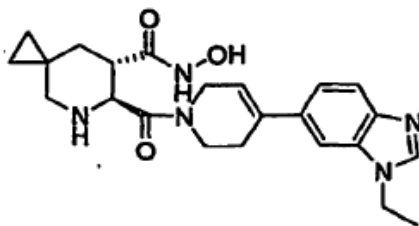
15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 423,2.

Ejemplo 238

20 **(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

25

30



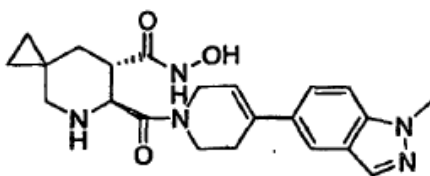
35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 424,3.

Ejemplo 239

40 **(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

45

50



55 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 410,2.

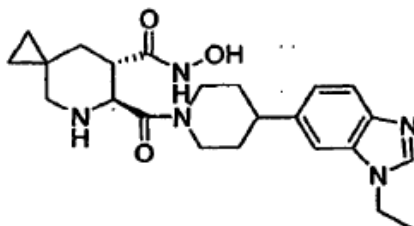
Ejemplo 240

60 **(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

60

65

5



10

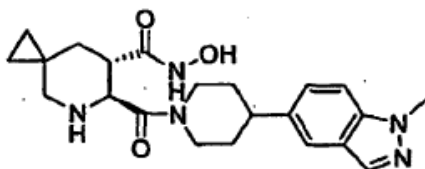
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 426,2.

15

Ejemplo 241

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

20



25

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 412,2.

30

Ejemplo 242

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(1-etil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

35

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 424,2.

40

Ejemplo 243

(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 554,3.

Ejemplo 244

(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

50

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 482,2.

55

Ejemplo 245

(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 502,2.

65

Ejemplo 246

(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 484,2.

Ejemplo 247**(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 504,2.

Ejemplo 248**(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 476,2.

Ejemplo 249**(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 456,2.

Ejemplo 250**(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. MS(ESI): (M+H)⁺ = 427,5.

Ejemplo 251**(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo**

40 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 485,3.

Ejemplo 252**(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

45 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 505,2.

Ejemplo 253**(6S,7S)-6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo**

50 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. MS(ESI): (M+H)⁺ = 526,3.

Ejemplo 254**(6S,7S)-6-[[4-(1-etil-1H-bencimidazol-6-il)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154.

Ejemplo 255

5

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[(3-metil-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 372,1.

10

Ejemplo 256

(6S,7S)-6-[[5-(aminocarbonil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

15

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31.

Ejemplo 257

20

(6S,7S)-6-[[4-(4-cianofenil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 395,2.

25

Ejemplo 258

(6S,7S)-6-[[4-(4-cianofenil)-3-metilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

30

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 397,1.

Ejemplo 259

35

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[5-metil-4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 415,2.

40

Ejemplo 260

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[5-metil-4-(3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 415,1.

Ejemplo 262

50

(6S,7S)-6-[(4-dibenzo[b,d]furan-2-il-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 446,1.

55

Ejemplo 263

(6S,7S)-6-[(4-dibenzo[b,d]furan-2-ilpiperidin-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 448,1.

Ejemplo 264

65

(6S,7S)-6-[[4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 31. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 426,1.

Ejemplo 265**(6S,7S)-6-[[4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 86. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 428,1.

Ejemplo 266**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo**

15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 56. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 428,1.

Ejemplo 267**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo**

20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 56. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 456,1.

Ejemplo 268**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de ciclohexilo**

25 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 56. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 468,2.

Ejemplo 269**(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo**

30 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 56. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 470,2.

Ejemplo 270**(5S,6S)-N-hidroxi-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida**

35 *Etapas 1. Preparación de ácido (1S,2S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxiciclohexanocarboxílico*

Se disolvió (1S,2S,5S)-7-oxo-6-oxabicyclo(3,2,1)octano-2-carboxilato de terc-butilo en THF-H₂O. A 0°C, se añadió LiOH (3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido. A continuación, la mezcla se acidificó hasta un pH de aproximadamente 2. El producto se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (x1); se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar ácido (1S,2S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxiciclohexanocarboxílico (cuantitativo).

60 *Etapas 2. Preparación de (1S,2S,4S)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo*

Se disolvió ácido (1S,2S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxiciclohexanocarboxílico (1,07 g, 4,38 mmoles) en benceno (20 ml). A la solución, se añadió bromuro de bencilo a t.a., seguido de DBU. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con solución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico al 10% (x1); salmuera (x1); y se secaron sobre MgSO₄. Después de la

filtración, el filtrado se concentró para proporcionar (1S,2S,4S)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo.

5 *Etapa 3. Preparación de (1S,2S)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo*

Se disolvió (1S,2S,4S)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo (1,47 g, 4,40 mmoles) en DCM (30 ml). Se añadió a la solución reactivo de Dess-Martin a t.a. con agitación. Después de 2 horas, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con solución saturada de Na₂S₂O₃ y, a continuación, se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con agua (x1), salmuera (x1); y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con Combiflash y se eluyó con EtOAc/hexano para dar (1S,2S)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo.

15 *Etapa 5. Preparación de 4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de (1S,2S)-1-terc-butil 2-bencilo*

Se combinó bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,9 g, 5,32 mmoles) y bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF, 5,32 ml, 5,32 mmoles) en solución de tolueno (15 ml)/THF (5 ml), con una solución de (1S,2S)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo (1,0 g, 4,09 mmoles) en tolueno (15 ml) a -10°C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas a -10°C y a t.a. durante 2 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se diluyó con EtOAc, y la solución resultante se lavó con agua (x1); salmuera (x2); y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó con Combiflash para proporcionar 4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de (1S,2S)-1-terc-butil 2-bencilo (0,65 g; 1,97 mmoles).

25 *Etapa 6. Preparación de (5S,6S)espiro[2.5]octano-5,6-dicarboxilato de 5-bencil-6-terc-butilo*

A una solución de KOH (1,9 g) en agua (3 ml), éter etílico de di(etilenglicol) (9 ml) y éter etílico (10 ml) en un matraz A, se añadió 1,0 g de diazald en tres porciones. Después de añadir la primera porción, el matraz se puso en un baño de aceite precalentado (a 60°C) con el fin de separar por destilación el CH₂N₂ que se transfirió a un matraz B previamente enfriado a aproximadamente -15°C y que contenía el compuesto 4-metilenciclohexano-1,2-dicarboxilato de (1S,2S)-1-terc-butil 2-bencilo (200 mg), y Pd(OAc)₃ (80 mg) en éter (10 ml). Después de 5 minutos, se sacó el baño de aceite del matraz A. A continuación, se añadió la segunda porción de diazald, y el procedimiento anterior se repitió dos veces. Una vez finalizada la destilación de CH₂N₂ con éter en el matraz B, se sacó el baño frío del matraz B. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas, a continuación se filtró a través de gel de sílice y se aclaró con acetato de etilo y cloruro de metileno. El filtrado se concentró. El residuo resultante es el producto deseado (5S,6S)-espiro[2.5]octano-5,6-dicarboxilato de 5-bencil-6-terc-butilo, confirmado mediante ¹H RMN. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

40 *Etapa 7. Preparación de ácido (5S,6S)-5-((benciloxi)carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxílico*

El producto de la etapa anterior 6 se agitó en DCM/TFA (1:1) durante la noche y, a continuación, se concentró para producir ácido (5S,6S)-5-((benciloxi)carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxílico.

45 *Etapa 8. Preparación de (5S,6S)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo*

Se disolvió ácido (5S,6S)-5-((benciloxi)carbonil)espiro[2.5]octano-6-carboxílico de la etapa 7 (47 mg, 0,16 mmoles) en DMF (0,7 ml). A la solución, se añadió 1-fenilpiperazina (29 mg, 0,18 mmoles), seguido de BOP (76 mg, 0,17 mmoles). Se añadió DIEA (53 mg, 0,41 mmoles) después de agitar la mezcla a t.a. durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera; se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (5S,6S)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo.

50 *Etapa 9. Preparación de ácido (5S,6S)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxílico*

El producto de la etapa anterior 8 se disolvió en metanol. A la solución, se añadió Pd-BaSO₄ al 5%. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 2 horas. Tras la eliminación del sólido, la solución se concentró a sequedad (rendimiento: 30%) para dar ácido (5S,6S)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxílico.

55 *Etapa 10. Preparación de (5S,6S)-N-hidroxi-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida*

El producto de la etapa 9 (36 mg, 0,105 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (22 mg, 0,315 mmoles) se disolvieron en DMF (0,70 ml). A la solución, se añadió BOP (49 mg, 0,11 mmoles) con agitación a t.a. durante 10 minutos. Se añadió DIEA (61 mg, 0,47 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. El producto se purificó con HPLC preparativa, lo que proporcionó 22 mg de (5S,6S)-N-hidroxi-6-((4-fenilpiperazin-1-

il)carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida. Rendimiento: 44%. MS: M/Z 358,2 (M+H)+; 380,2 (M+Na)+; 737,2 (2M+Na)+.

Ejemplo 271

5

(6S)-N-hidroxi-6-[[3R]-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los de la preparación del ejemplo 270. MS: M/Z 343,3 (M+H)+; 365,2 (M+Na)+; 707,3 (2M+Na)+.

10

Ejemplo 272

(5S,6S)-N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los de la preparación del ejemplo 270. MS: M/Z 417,2 (M+H)+.

15

Ejemplo 273

20

(5S,6S)-N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)espiro[2.5]octano-5-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los de la preparación del ejemplo 270. MS: M/Z 355,2 (M+H)+; 377,2 (M+Na)+; 731,4 (2M+Na)+.

25

Ejemplo 274

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 473,2 (M+H)+; 495,0 (M+Na)+.

30

Ejemplo 275

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 473,2 (M+H)+; 495,2 (M+Na)+.

40

Ejemplo 276

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de 2-metoxietilo

45

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 461,1 (M+H)+; 483,1 (M+Na)+.

50

Ejemplo 277

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-(fenilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 499,1 (M+H)+.

55

Ejemplo 278

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo

60

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 445,2 (M+H)+.

Ejemplo 279

(6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo

65

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos al ejemplo 154. MS: m/z 445,2 (M+H)⁺; 467,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 280

(6S,7S)-6-([4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 450,2.

Ejemplo 281

(6S,7S)-6-(4-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 470,2.

Ejemplo 282

(6S,7S)-N-hidroxi-6-([4-(4-isopropilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1.

Ejemplo 283

(6S,7S)-6-([4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 154. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 472,1.

Ejemplo 284

(6S,7S)-6-([4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]carbonil)-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. Ms(ESI): (M+H)⁺ = 393,1.

Los compuestos de los Ejemplos se enumeran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej.	Núcleo	NR''R'''	R'	MS: M+H
1	A	4-(3-metilfenil)piperazin-1-ilo	Me	387
2	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	Me	373,2
3	A	4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-ilo	Me	441
4	A	4-(2-metilfenil)piperazin-1-ilo	Me	387,1
5	A	4-(4-clorofenil)piperazin-1-ilo	Me	407,1
6	A	4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-ilo	Me	432
7	A	4-fenilpiperidin-1-ilo	Me	372,2
8	A	4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-ilo	Me	388

ES 2 563 304 T3

	9	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	370
	11	A	4-quinolin-2-ilpiperazin-1-ilo	Me	424,3
5	12	A	4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-ilo	Me	441
	13	A	4-quinolin-4-ilpiperazin-1-ilo	Me	424,3
	14	A	4-(2-metilquinolin-4-il)piperazin-1-ilo	Me	438,4
	15	A	4-(2-feniletil)piperazin-1-ilo	Me	401,3
	16	A	4-piridin-4-ilpiperidin-1-ilo	Me	373,3
10	17	A	4-(4-nitrofenil)piperazin-1-ilo	Me	418,3
	18	A	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilo	Me	403
	19	A	4-fenoxipiperidin-1-ilo	Me	388,3
	20	A	3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo	Me	344,3
	21	A	4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-ilo	Me	350,2
15	22	A	3-bencilpirrolidin-1-ilo	Me	372,3
	23	A	4-piridin-2-ilpiperazin-1-ilo	Me	374,2
	24	A	4-(2-piridin-4-iletil)piperidin-1-ilo	Me	401,3
	25	A	4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-ilo	Me	442,3
	26	A	4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-ilo	Me	442,3
20	27	A	1,4'-bipiperidin-1'-ilo	Me	379,3
	28	A	4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-ilo	Me	388,3
	29	A	4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-ilo	Me	388,3
	30	A	4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-ilo	Me	388,3
	31	A	4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	384,1
25	32	A	4-(3-metilfenil)piperazin-1-ilo	H	373,1
	33	A	1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-ilo	Me	383
	34	A	9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-ilo	Me	396,9
	35	A	4-(2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	388
	36	A	4-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	404
30	37	A	4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	415,1
	38	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	356
	39	A	4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-ilo	H	418
	40	A	N-metil-N'-(3-fenilpropil)amino	Me	360,1
	41	A	isobutilamino	Me	284
35	42	A	4-(2-nitrofenil)piperazin-1-ilo	Me	418
	43	A	N-metil-N'-(isobutil)amino	Me	298
	44	A	(2-fenoxietil)-amino	Me	348
	45	A	2-(4-metoxifenil)etilamino	Me	362
40	46	A	4-fenilbutilamino	Me	360
	47	A	3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino	Me	353
	48	A	3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-ilo	H	385
	49	D	4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-ilo		417,2
	50	B			372,2
45	51	D	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo		355
	52	D	4-(3-metilfenil)piperazin-1-ilo		372
	53	B	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo		355
	54	A	3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-ilo	H	371,2
50	55	A	1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo	Me	399,4
	56	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metoxicarbonilo	414
	57	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	benciloxicarbonilo	490
	58	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metilsulfonilo	434
	59	A	3-(3-metoxifenil)piperidin-1-ilo	Me	402,4
	60	A	3-(2-feniletil)pirrolidin-1-ilo	Me	386
55	61	A	4-(3-metoxifenil)piperidin-1-ilo	Me	402,4
	62	A	4-[3-(aminocarbonil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	398,9
	63	A	4-(2-metoxifenil)piperidin-1-ilo	Me	402,4
	64	A	4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-ilo	H	391,3
60	65	A	4-(2-metil-3-nitrofenil)piperazin-1-ilo	H	418,3
	66	A	3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-ilo	H	357,4
	67	A	N-(4-metoxifenil)-N'-metilamino	H	334
	68	A	4-(3-metoxifenil)piperazin-1-ilo	Me	403
	69	A	4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilo	Me	407,3
65	70	A	4-Fenil-[1,4]diazepan-1-ilo	H	373

ES 2 563 304 T3

	71	A	3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin-1-ilo	H	387
	72	A	4-(3-metoxifenil)piperidin-1-ilo	H	388,4
	73	B	3-fenilpirrolidin-1-ilo		343,3
5	74	A	4-isobutirilpiperazin-1-ilo	H	353
	75	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	395
	76	A	4-[(2-metilquinolin-4-il)metoksi]fenilamino	Me	475,4
	77	A	4-[(2-metilquinolin-4-il)metoksi]fenilamino	H	461
10	78	A	4-(4-cianofenil)piperazin-1-ilo	H	384
	79	C	4-fenilpiperidin-1-ilo	H	358
	80	A	4-fenilpiperidin-1-ilo	H	358
	81	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	H	359
	82	A	4-[3-(metoximetil)fenil]piperidin-1-ilo	H	402
15	83	A	4-(3-metoxicarbonilfenil)piperidin-1-ilo	H	416
	84	A	3-ciclohexilpirrolidin-1-ilo	H	350,4
	85	A	4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	398,4
	86	A	4-(3-Isopropilfenil)piperidin-1-ilo	H	400,4
	87	A	4-(4-propilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	
20	88	A	4-(4-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	384,4
	89	A	4-(4-etilfenil)piperidin-1-ilo	H	386
	90	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-ilo	H	398
	91	A	4-(3-isopropoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	414,4
	92	A	4-(3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	370,3
25	93	A	4-(3-metilfenil)piperazin-1-ilo	H	372,4
	94	A	4-(4-tert-butilfenil)piperazin-1-ilo	H	415,4
	95	A	4-piridin-4-ilpiperazin-1-ilo	H	360
	96	A	3-bencilpiperidin-1-ilo	H	371,9
30	97	A	5-metoksi-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo	H	346,3
	98	A	5-[(2-metilquinolin-4-il)metoksi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo	H	487,4
	99	A	5-[(2-metilquinolin-4-il)metoksi]-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo	Me	501,4
	100	A	5-(benciloksi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo	H	422,3
	101	A	1,3-dihidro-1'H-spiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-ilo	H	384,4
	102	A	4-(3-isopropoxifenil)piperidin-1-ilo	H	416,4
35	103	A	4-(2-metil-4-metoxicarbonilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	427,9
	104	A	4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	414,8
	105	A	4-(2-etilfenil)piperidin-1-ilo	H	385,9
	106	A	4-(2-metil-4-metoxicarbonilfenil)piperidin-1-ilo	H	429,9
40	107	A	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	412,2
	108	A	4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	412,2
	109	A	(3R)-3-fenilpirrolidin-1-ilo	H	344,1
	110	A	(3S)-3-fenilpirrolidin-1-ilo	H	344,1
	112	A	3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-ilo	H	412,1
45	113	A	3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-ilo	H	378,1
	114	A	3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-ilo	H	362,1
	115	A	3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-ilo	H	362,1
	116	A	3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-ilo	H	378,1
50	117	A	3-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-ilo	H	412,1
	118	A	3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-ilo	H	374,1
	119	A	3-(4-fenoxifenil)pirrolidin-1-ilo	H	436,2
	120	A	4-(3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	386,1
	121	A	4-(4-ciano-3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	395,1
55	122	A	3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-ilo	H	374,1
	123	A	3-piridin-4-ilpirrolidin-1-ilo	H	345,2
	124	A	4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	384,2
	125	A	4-(3-trifluorometoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	440,1
	126	A	5-(metoximetil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	400
60	127	A	1,4,5,6-tetrahidrobenzo[f]isoquinolin-3(2H)-ilo	H	381,9
	129	A	4-(5-metoksi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	400,2
	130	A	4-(4-metoksi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	400,2
	131	A	4-ciano-4-fenilpiperidin-1-ilo		383,2
65	132	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Etotoxicarbonilo	426,1

	133	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Propionoxycarbonilo	440,2 *
	134	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	iso-propionoxycarbonilo	440,2 *
5	135	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	iso-butoxycarbonilo	454,2 *
	136	A	5-metil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	370
	143	A	1,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[f]isoquinolin-3(2H)-ilo	H	384,2
	144	A	4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-ilo	H	392,1
10	145	A	3,3a,8,8a-tetrahidroindenof[1,2-c]pirrol-2(1H)-ilo	H	356,1
	146	A	4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-ilo	H	441,3
	147	A	4-(4-tert-Butil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-ilo	H	421,1
	148	A	4-metil-4-fenilpiperidin-1-ilo	H	372,2
	149	A	4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-ilo	H	393,1
15	150	A	3-metil-4-fenilpirrolidina-1-ilo	H	358,2
	151	A	4-(2-fluorofenil)piperazin-1-ilo	H	377,2
	152	A	4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	398,1
	153	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	tetrahidro-2H-piran-4-oxycarbonilo	487,1
20	154	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	etoxycarbonilo	431,2
	155	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	metoxycarbonilo	417,1
	156	A	4-pirazin-2-ilpiperazin-1-ilo	H	361,2
	157	A	4-quinolin-2-ilpiperazin-1-ilo	H	410,1
	158	A	3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-1-ilo	H	398,2
25	159	A	(3R)-3-fenilpirrolidin-1-ilo	Me	358,1
	160	A	(3R)-3-fenilpirrolidin-1-ilo	metoxycarbonilo	402,1
	161	A	3-piridin-3-ilpirrolidin-1-ilo	H	345,1
	162	A	3-piridin-2-ilpirrolidin-1-ilo	H	345,1
30	163	A	3-metil-3-fenilpirrolidina-1-ilo	H	358,2
	164	A	3-fenilazetidina-1-ilo	H	330,3
	165	A	3-metil-3-fenilpirrolidina-1-ilo	Me	372,4
	166	A	3-fenilazetidina-1-ilo	Me	344,4
	168	A	1,3,3a,4,5,9b-hexahidro-2H-benzo[e]isoindol-2-ilo	H	370,4
35	169	A	3-(2-naftil)pirrolidin-1-ilo	H	394,4
	170	A	4-(2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	362,1
	171	A	3-(3-tienil)pirrolidin-1-ilo	H	350,1
	172	A	3-(2-tienil)pirrolidin-1-ilo	H	350,2
	173	A	4-(2-tienil)piperidin-1-ilo	H	364,1
40	174	A	3-(2-metilfenil)pirrolidin-1-ilo	H	358,2
	175	A	3-(4-metilfenil)pirrolidin-1-ilo	H	358,2
	176	A	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Ac	396,2
	177	A	4-(3-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	362,1
	178	A	3-fenilpiperidin-1-ilo	H	358,2
45	179	A	4-(3-tienil)piperidin-1-ilo	H	364,1
	180	A	4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metoxycarbonilo	442,2
	181	A	4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metanosulfonilo	462,1
	182	A	4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	392,2
	183	A	4-(3,5-diclorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	424,1
50	184	A	4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	492,1
	185	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	metanosulfonilo	437,2
	186	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	formilo	387,2
	187	A	4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilo	H	394,2
55	188	A	4-(2,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	384,1
	189	A	4-(2,4,5-trimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	398,2
	190	A	4-bifenil-3-ilpiperidin-1-ilo	H	434,2
	191	A	4-dibenzo[b,d]furan-4-ilpiperidin-1-ilo	H	448,2
	192	A	4-(2,5-dimetilfenil)piperidin-1-ilo	H	386,2
60	193	A	4-(2,4,5-trimetilfenil)piperidin-1-ilo	H	400,2
	194	A	4-(3-metoxycarbonil-6-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	428,2
	195	A	5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-ilo	H	370,2
	196	A	4-[3-(dimetilamino)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	399,2
	197	A	4-(3-metoxycarbonil-6-metilfenil)piperidin-1-ilo	H	430,2
65	198	A	5-fenilazepina-1-ilo	H	372,2
	199	A	4-[3-(dimetilamino)fenil]piperidin-1-ilo	H	401,2

ES 2 563 304 T3

	200	A	4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	370,2
	201	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	H	342,1
	202	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-ilo	H	397,2
5	203	A	3,3-dimetil-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	384,1
	204	A	3,3-dimetil-4-fenilpiperidin-1-ilo	H	386,2
	205	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	metanosulfonilo	420,2
	206	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	metoxicarbonilo	400,2
10	207	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	Me	356,2
	208	A	4-(4-ciano-3-metilfenil)piperidin-1-ilo	H	397,2
	209	A	4-[3-(benciloksi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	462,2
	210	A	4-[3-etilfenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	384,1
	211	A	4-[3-(etiloksi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	400,1
15	212	A	4-(3-etilfenil)piperidin-1-ilo	H	386,1
	213	A	4-(3-etoxifenil)piperidin-1-ilo	H	402,1
	214	A	4-(3-ciclopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	396,2
	215	A	4-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	414,2
	216	A	4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)piperidin-1-ilo	H	416,2
20	217	A	4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	409,2
	218	A	4-(4-ciano-3-etilfenil)piperidin-1-ilo	H	411,2
	219	A	4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	409,2
	220	A	4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)piperidin-1-ilo	H	411,4
	221	A	4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	413,1
25	222	A	4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	410,2
	223	A	4-(1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-ilo	H	412,3
	224	A	4-(4-ciano-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	423,2
	225	A	4-(4-ciano-3-isopropilfenil)piperidin-1-ilo	H	425,2
30	236	A	4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	423,2
	237	A	4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	Me	423,2
	238	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	424,3
	239	A	4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	410,2
	240	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperidin-1-ilo	H	426,2
35	241	A	4-(1-metil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-ilo	H	412,2
	242	A	4-(1-etil-1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	424,2
	243	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperidin-1-ilo	tetrahidro-2H-piran-4-oxicarbonilo	554,3
	244	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metoxicarbonilo	482,2
40	245	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metanosulfonilo	502,2
	246	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperidin-1-ilo	metoxicarbonilo	484,2
	247	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperidin-1-ilo	metanosulfonilo	504,2
	248	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-ilo	metanosulfonilo	476,2
	249	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-ilo	metoxicarbonilo	456,2
45	250	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperazin-1-ilo	H	427,5
	251	A	4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)piperazin-1-ilo	metoxicarbonilo	485,3
	252	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperazin-1-ilo	metanosulfonilo	505,2
50	253	A	4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-ilo	tetrahidro-2H-piran-4-oxicarbonilo	526,3
	254	A	4-(1-etil-1H-benzimidazol-6-il)piperazin-1-ilo	tetrahidro-2H-piran-4-oxicarbonil	
	255	A	3-metil-4-fenilpiperidin-1-ilo	H	372,1
	256	A	5-(aminocarbonil)-4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	
55	257	A	4-(4-cianofenil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	395,2
	258	A	4-(4-cianofenil)-3-metilpiperidin-1-ilo	H	397,1
	259	A	5-metil-4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	415,2
	260	A	5-metil-4-(3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	415,1
	262	A	4-dibenzo[b,d]furan-2-il-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	446,1
60	263	A	4-dibenzo[b,d]furan-2-ilpiperidin-1-ilo	H	448,1
	264	A	4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	H	426,1
	265	A	4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-1-ilo	H	428,1
65	266	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il-	iso-propionoxicarbonilo	428,1

5	267	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	(3S)-tetrahidrofuran-3-oxicarbonilo	456,1
	268	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	ciclohexoxicarbonilo	468,2
	269	A	3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo	tetrahidro-2H-piran-4-oxicarbonilo	470,2
	270	B	4-fenilpiperazin-1-ilo		358,2
10	271	B	(3R)-3-fenilpirrolidin-1-ilo		343,3
	272	B	4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-ilo		417,2
	273	B	4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo		355,2
15	274	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	(3S)-tetrahidrofuran-3-oxicarbonilo	473,2
	275	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	(3R)-tetrahidrofuran-3-oxicarbonilo	473,2
20	276	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	2-metoxietoxicarbonilo	461,1
	277	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	fenilsulfonilo	499,1
	278	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	propionoxicarbonilo	445,2
25	279	A	4-fenilpiperazin-1-ilo	iso-propionoxicarbonilo	445,2
	280	A	4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metoxicarbonilo	450,2
	281	A	4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo	metanosulfonilo	470,2
	282	A	4-(4-isopropilfenil)piperazin-1-ilo	H	
	283	A	4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-ilo	metanosulfonilo	472,1
30	284	A	4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-ilo	H	393,1
	*M-H				

La capacidad de los compuestos novedosos de la invención para inhibir las metaloproteasas puede determinarse utilizando una prueba de detección adecuada, tal como un ensayo de cribado de alto rendimiento. Por ejemplo, puede ensayarse un agente en un ensayo de acidificación extracelular, un ensayo de flujo de calcio, un ensayo de unión a ligando o un ensayo de quimiotaxis. A continuación se presentan ejemplos de ensayos.

Ensayo de TNF α

En algunas formas de realización, la capacidad de los compuestos de la invención para servir de inhibidores de la producción de TNF α puede determinarse utilizando el siguiente procedimiento. Se incuba una solución 100 μ M del inhibidor a ensayar, o diluciones del mismo, a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% con células THP-1 (monocitos humanos) suspendidas en RPMI 1640 y β -mercaptoetanol 20 μ M a una densidad celular de 1×10^6 /ml y se estimulan con LPS. Después de 18 horas, se ensaya el sobrenadante para determinar los niveles de TNF α utilizando un kit ELISA disponible en el mercado. La actividad en presencia de 0,1 mM de inhibidor, o diluciones del mismo, se compara con la actividad en un control que carece de inhibidor y los resultados se expresan como la concentración de inhibidor que logra una inhibición del 50% de la producción de TNF α .

Ensayo de PBMC que mide la actividad de TNF α

Se obtiene una leucoforesis de Biological Specialties, Colmar PA, a partir de donantes normales sin fármacos (sin aspirina, ibuprofeno, AINE, etc.). En un tubo cónico de 50 ml (VWR, NJ), se añaden 20 ml de sangre y 20 ml de solución salina estéril al 0,9% (Baxter Healthcare, Dearfield, IL) y se mezclan bien. Se pone una base de 10 ml de Ficoll-Paque sin endotoxina (Pharmacia, Uppsala, Suecia) y se centrifuga a 3.000 rpm durante 30 minutos. Se elimina la capa de glóbulos blancos y se lava con 50 ml de solución salina al 0,9%. Se realiza el recuento de células y se añaden 0,250 ml a una placa de 96 pocillos (Costar/Corning VWR, NJ) a 2×10^6 c/ml, en medio RPMI 1640 (Gibco BRL). Se añaden los compuestos y se precubican con las células durante 10 minutos antes de añadir LPS (Calbiochem, CA) a 1 μ g/ml durante 5 horas. Se recoge el sobrenadante y se ensaya para determinar la producción de TNF α mediante ELISA de tipo sándwich convencional (R&D Systems, Minneapolis, MN). La inhibición por el compuesto se determinó con respecto a las células cultivadas con LPS en solitario.

Ensayo para la actividad de Her-2 sheddasa

Se sembró una línea celular de cáncer de mama humano BT474 (ATCC, Manassas, Virginia), a 2×10^4 células/pocillo en 100 μ l en una placa de 96 pocillos (Costar/Corning VWR, NJ) en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (Hyclone, Lenexa, KS), y se incubaron durante la noche a

37°C, CO₂ al 5%. A la mañana siguiente, se eliminó el medio y se volvió a añadir medio recién preparado a 100 µl/pocillo. Los compuestos se añadieron a concentraciones apropiadas y las células se incubaron durante 72 horas a 37°C, CO₂ al 5%. A continuación, se eliminaron los sobrenadantes y, se ensayaron inmediatamente o se almacenaron a -20°C hasta poder realizar el ensayo. Los sobrenadantes se ensayaron a una dilución de 1/20 para determinar la inhibición de Her-2 sheddasa mediante ELISA comercial (Oncogene Research, San Diego, CA)). La inhibición por el compuesto se determinó con respecto a las células cultivadas en solitario.

Ensayos *in vitro* de ADAM y MMP

A excepción de ADAM17 y MT1-MMP, todas las MMP y ADAM humanas recombinantes se obtuvieron de R&D Systems (Minneapolis, MN). Sus números de catálogo son los siguientes: MMP1 (901-MP), MMP2 (902-MP), MMP3 (513-MP), MMP7 (907-MP), MUMP8 (908-MP), MMP9 (911-MP), MMP10 (910-MP), MMP12 (919-MP), MMP13 (511-MM), ADAM9 (939-AD) y ADAM10 (936-AD). La MT1-MMP se obtuvo de US Biological (Swampscott, MA) con número de catálogo M2429. La ADAM17 porcina se purificó en el propio laboratorio a partir de bazo porcino.

El sustrato péptido fluorogénico, (7-metoxicumarina-4-il) acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂, se obtuvo de R&D Systems con número de catálogo ES001. Se utilizó como sustrato para los ensayos de MMP1, MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP12, MMP13 y MT1-MMP. El sustrato péptido fluorogénico, (7-metoxicumarina-4-il) acetil-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys-(2,4-dinitrofenil)-NH₂, se obtuvo de R&D Systems con número de catálogo ES002. Se utilizó como sustrato para los ensayos de MMP3 y MMP10. El sustrato péptido fluorogénico, (7-metoxicumarina-4-il)-acetil-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH₂, se obtuvo de R&D Systems con número de catálogo ES003. Se utilizó como sustrato para los ensayos de ADAM9, ADAM10 y ADAM17.

Condiciones de tampón de ensayo: En general, las condiciones de tampón de ensayo se eligieron en base a la obtención de las actividades enzimáticas óptimas. Las condiciones de tampón de ensayo específicas se resumen de la siguiente manera. Para MMP1, MMP2, MMP3, MMP7 y MMP12, el tampón de ensayo contenía tricina 50 mM, NaCl 10 mM, CaCl₂ 10 mM, ZnCl₂ 1,0 mM, pH 7,4. Para MMP8 y MMP13, el tampón de ensayo contenía tricina 50 mM, NaCl 10 mM, CaCl₂ 10 mM, ZnCl₂ 1,0 mM, Brij35 al 0,001%, pH 7,4. Para MMP9 y MMP10, el tampón de ensayo contenía Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,001%, pH 7,5. Para MT1-MMP, el tampón de ensayo contenía Tris-HCl 100 mM, NaCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,001%, pH 7,5. Para ADAM9, el tampón de ensayo contenía Tris 25 mM, ZnCl₂ 2,5 µM, y Brij35 al 0,001%, 0,1 mg/ml de BSA, pH 9,0. Para ADAM10, el tampón de ensayo contenía Tris 25 mM, ZnCl₂ 2,5 µM, y Brij35 al 0,005%, pH 9,0. Para ADAM17, el tampón de ensayo contenía Tris 25 mM, ZnCl₂ 2,5 µM, y Brij35 al 0,001%, pH 9,0.

Para activar las enzimas MMP, se disolvieron 10 µg ó 20 µg de las Pro-MMP liofilizadas en 100 µl de agua. Se añadió acetato *p*-aminofenilmercúrico (APMA) 100 mM de reserva en DMSO a las Pro-MMP para dar una concentración final 1,0 mM. Las Pro-MMP se incubaron con APMA a 37°C durante el período de tiempo que se especifica a continuación. Para MMP1, MMP7 y MMP8, el tiempo de incubación fue de 1 hora. Para MMP10 y MMP13, el tiempo de incubación fue de 2 horas. Para MMP3 y MMP9, el tiempo de incubación fue de 24 horas.

En general, se preparó compuesto de reserva 5 mM en DMSO. Se realizó la dilución en serie con factor de dilución de 2 comenzando con una concentración específica para dar la placa de compuesto. Se transfirieron 1,0 µl de compuesto en DMSO de la placa de compuesto a la placa de ensayo. La solución enzimática se preparó en tampón de ensayo con una concentración que se especifica más adelante. La solución de sustrato se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 20 µM. Se añadieron a la placa de ensayo 50 µl de solución enzimática. La placa de ensayo se incubó durante 5 minutos. A continuación, se añadieron a la placa de ensayo 50 µl de solución de sustrato. Se protegió la placa de la luz y se incubó la reacción a temperatura ambiente ó 37°C durante el período de tiempo que se especifica más adelante. La reacción se detuvo añadiendo 10 µl de solución de EDTA 500 mM. La placa se leyó en un lector de placas con excitación de 320 nm y emisión de 405 nm. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración y se generó el valor de CI₅₀ a partir del ajuste de curvas. Las condiciones específicas para cada ensayo fueron las siguientes: concentración de la enzima MMP1 1.000 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP2 200 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP3 1.000 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP7 100 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP8 500 ng/ml, temperatura ambiente, 2 horas de incubación; concentración de la enzima MMP9 100 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP10 1.000 ng/ml, temperatura ambiente, 2 horas de incubación; concentración de la enzima MMP12 200 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima MMP13 200 ng/ml, temperatura ambiente, 1,5 horas de incubación; concentración de la enzima MT1-MMP 200 ng/ml, temperatura ambiente, 1 hora de incubación; concentración de la enzima ADAM9 4.000 ng/ml, incubada a 37°C, 6 horas; concentración de la enzima ADAM10 700 ng/ml, incubada a 37°C, 6 horas; concentración de la enzima ADAM17 600 ng/ml, incubada a 37°C, 1 hora.

Ensayo de MMP2

Se preparó compuesto de reserva 5 mM en DMSO. La placa de compuesto se preparó mediante dilución en serie con factor de dilución de 2 para la curva de 11 puntos, siendo la concentración más elevada de 500 μ M. Se transfirió 1 μ l de compuesto en DMSO de la placa de compuesto a la placa de ensayo. La solución enzimática se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 10 ng/50 μ l. La solución de sustrato se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 20 μ M. Se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución enzimática. La placa de ensayo se incubó durante 5 minutos. A continuación, se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución de sustrato. Se protegió la placa de la luz y se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo 10 μ l de solución de EDTA 500 mM. Se leyó la placa en un lector de placas con excitación de 320 nm y emisión de 405 nm.

Ensayo de MMP3

Se preparó compuesto de reserva 5 mM en DMSO. La placa de compuesto se preparó mediante dilución en serie con factor de dilución de 2 para la curva de 11 puntos, siendo la concentración más elevada de 500 μ M. Se transfirió 1 μ l de compuesto en DMSO de la placa de compuesto a la placa de ensayo. La solución enzimática se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 50 ng/50 μ l. La solución de sustrato se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 20 μ M. Se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución enzimática. La placa de ensayo se incubó durante 5 minutos. Se añadieron 10 μ l de EDTA 500 mM a los pocillos de control. A continuación, se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución de sustrato. Se protegió la placa de la luz y se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo 10 μ l de solución de EDTA 500 mM. Se leyó la placa en un lector de placas con excitación de 320 nm y emisión de 405 nm.

Ensayo de MMP12

Se preparó compuesto de reserva 5 mM en DMSO. La placa de compuesto se preparó mediante dilución en serie con factor de dilución de 2 para la curva de 11 puntos, siendo la concentración más elevada de 500 μ M. Se transfirió 1 μ l de compuesto en DMSO de la placa de compuesto a la placa de ensayo. La solución enzimática se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 10 ng/50 μ l. Se preparó solución de sustrato ((7-metoxicumarina-4-il) acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂) en tampón de ensayo con una concentración de 20 μ M. Se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución enzimática. La placa de ensayo se incubó durante 5 minutos. Se añadieron 10 μ l de EDTA 500 mM al pocillo de control. A continuación, se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución de sustrato. Se protegió la placa de la luz y se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo 10 μ l de solución de EDTA 500 mM. Se leyó la placa en un lector de placas con excitación de 320 nm y emisión de 405 nm.

Ensayo de ADAM10

Se preparó compuesto de reserva 5 mM en DMSO. La placa de compuesto se preparó mediante dilución en serie con factor de dilución de 2 para la curva de 11 puntos, siendo la concentración más elevada de 500 μ M. Se transfirió 1 μ l de compuesto en DMSO de la placa de compuesto a la placa de ensayo. La solución enzimática se preparó en tampón de ensayo con una concentración de 100 ng/50 μ l. Se preparó solución de sustrato ((7-metoxicumarina-4-il)-acetil-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH₂) en tampón de ensayo con una concentración de 20 μ M. Se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución enzimática. La placa de ensayo se incubó durante 5 minutos. A continuación, se añadieron a la placa de ensayo 50 μ l de solución de sustrato. La placa se protegió de la luz y se incubó a 37°C durante 4 horas. La reacción se detuvo añadiendo 10 μ l de solución de EDTA 500 mM. La placa se leyó en un lector de placas con excitación de 320 nm y emisión de 405 nm.

Ensayo de ADAM15

ADAM15 puede ensayarse de manera similar a ADAM10 (véase, por ejemplo, Fourie *et al.*, J Biol Chem. 2003, 278(33), 30469-77). En resumen, se prepara un sustrato peptídico con fluorescencia extinguida marcando un extremo con un colorante fluorescente y el otro extremo con un colorante inhibidor de la fluorescencia. La escisión del péptido por ADAM15 puede medirse por el aumento de la intensidad de fluorescencia como resultado de la disminución de la proximidad del colorante inhibidor de la fluorescencia al colorante fluorescente.

Actividad del compuesto

Los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo comprendido entre aproximadamente 5 nM y aproximadamente 10 μ M para la inhibición de la diana cuando se ensayan en al menos uno de los anteriores ensayos *in vitro*.

Ensayo *in vivo*

Para medir la actividad antineoplásica de los inhibidores de metaloproteasas, se utilizaron líneas celulares de cáncer de mama humano dependientes de estrógenos (MCF-7 y BT-474) e independientes de estrógenos (MDA-

MB-435) en experimentos de xenoinjerto en ratones inmunocomprometidos (BALB/c desnudos y SCID/bg). Los tumores BT-474 eran de un subclón de las células BT-474 parentales de la ATCC (BT-474-SC1) que se seleccionaron en base al aumento de sus tasas de aceptación y velocidades de crecimiento tumoral, pero en el presente documento se denominan BT-474 por razones de simplicidad. En los modelos de tumor BT-474 y MCF-7, se insertaron microgránulos de estrógeno de liberación lenta (Innovative Research of America) por vía subcutánea (s.c.) en el flanco de cada ratón 24 horas antes de inocular las células tumorales. Para todos los modelos, el número indicado de células se combinó con BD Matrigel™ en una relación 1:1 inmediatamente antes de la implantación. El día después de la implantación de los microgránulos de estrógeno, se inyectaron s.c. 2×10^7 células BT-474 en el flanco superior de cada ratón. Se generaron tumores MCF-7 mediante implantación s.c. de 5×10^6 células inyectadas de manera similar. Para las células tumorales MDA-MB-435, se inyectaron s.c. 2×10^6 células en el flanco de ratones desnudos BALB/c. Para todos los modelos, se midieron los tumores semanalmente y se calcularon sus volúmenes utilizando la fórmula [volumen = (longitud x anchura²)/2]. Una vez el volumen tumoral medio del número necesario de ratones alcanzó el tamaño deseado (por lo general $> 150 \text{ mm}^3$), se asignaron al azar en grupos de tratamiento que contenían por lo general entre 6 y 10 ratones. A continuación, se trató a los animales con el compuesto de ensayo o vehículo mediante una minibomba osmótica implantada i.p. o s.c. durante 7 a 28 días para conseguir la exposición deseada al compuesto, controlada modificando el caudal de la bomba y/o la concentración del compuesto dentro de las bombas. El tamaño tumoral y los pesos corporales (una medida de la salud del animal) se supervisaron semanalmente. También se extrajeron muestras de sangre mientras las bombas osmóticas estaban en funcionamiento y se separó el plasma (por centrifugación) y se almacenaron a -80°C para un posterior análisis farmacocinético.

Métodos de tratamiento, dosificaciones y formulaciones

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros mamíferos tales como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado en los métodos de la invención es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea modular la actividad de las metaloproteasas de matriz. El término "modulación" pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que induzca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad tal como, por ejemplo, la artritis reumatoide. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es aquella cantidad que da como resultado la inhibición de uno o más de los procesos mediados por las metaloproteasas en un sujeto con una enfermedad asociada con la actividad metaloproteasa aberrante. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que da como resultado la prevención o una disminución de los síntomas asociados con una enfermedad asociada con una actividad metaloproteasa aberrante.

La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad metaloproteasa no deseada en un sujeto mamífero. En algunas formas de realización, la actividad metaloproteasa no deseada está asociada con la artritis, el cáncer (tal como el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de colon, el cáncer gástrico, el cáncer pancreático, el glioma, y similares), trastornos cardiovasculares, trastornos cutáneos, afecciones inflamatorias o alérgicas. En formas de realización adicionales, la presente invención proporciona un método para inhibir los cambios patológicos mediados por niveles elevados de metaloproteasas en mamíferos.

Los compuestos del presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y trastornos asociados con la actividad metaloproteasa tales como por la modulación (por ejemplo, la inhibición o el antagonismo) de las metaloproteasas incluidas las metaloproteasas de matriz (MMP), las ADAM, las ADAM-TS, y las sheddasas que pueden implicar patológicamente la degradación aberrante de la matriz extracelular, el shedding de los ectodominios de proteínas de la superficie celular, y/o la síntesis de TNF. En formas de realización adicionales, los compuestos de la invención modulan metaloproteasas de matriz (por ejemplo, MMP12, MMP14, MMP3, MMP2 o MMP9), miembros de la familia ADAM de enzimas incluida la TNF- α convertasa, ADAM10, ADAM15, ADAM17 y sheddasas tales como la Her-2 sheddasa, la sheddasa EGF de unión a heparina. Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de las ADAM que se cree son responsables de la liberación o shedding de receptores solubles (por ejemplo, CD30 y receptores para TNF), moléculas de adhesión (por ejemplo, L-selectina, ICAM-1, fibronectina), factores de crecimiento y citocinas (por ejemplo ligando Fas, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF, IL-6, IL-1, TSH y M-CSF), receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, miembros de la familia EGFR, tales como Her-2 y Her-4) que se han relacionado con la patogénesis de diferentes tipos de cáncer, incluidos el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de colon, el cáncer gástrico, el

cáncer pancreático y el glioma. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la actividad de cualquiera de las dianas anteriormente mencionadas.

5 Las enfermedades o afecciones del ser humano u otras especies que pueden tratarse con los moduladores de metaloproteasas de la invención, incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluidas enfermedades alérgicas respiratorias tales como el asma, la rinitis alérgica, enfermedades por hipersensibilidad pulmonar, la neumonitis por hipersensibilidad, la celulitis eosinofílica (por ejemplo, el síndrome de Well), las neumonías eosinofílicas (por ejemplo, el síndrome de Loeffler, la neumonía eosinofílica crónica), la fascitis eosinofílica (por ejemplo, el síndrome de Shulman), la hipersensibilidad retardada, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, la fibrosis pulmonar idiopática, o la ILD asociada con la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjogren, la polimiositis o la dermatomiositis); anafilaxis sistémicas o respuestas de hipersensibilidad, las alergias medicamentosas (por ejemplo, a la penicilina, a las cefalosporinas), el síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave, la diabetes juvenil; la glomerulonefritis, la tiroiditis autoinmunitaria, la enfermedad de Behcet; el rechazo de injertos (por ejemplo, en un trasplante), incluidos el rechazo de aloinjertos o la enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; las espondiloartropatías; la esclerodermia; la psoriasis (incluida la psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatorias tales como una dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); la miositis eosinofílica, la fascitis eosinofílica; enfermedades neoplásicas tales como el cáncer de mama y los cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Pueden tratarse otras enfermedades o afecciones en las que deban inhibirse las respuestas inflamatorias no deseadas, incluidas, pero no limitadas a, una lesión por reperfusión, la aterosclerosis, determinados trastornos malignos hematológicos, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), la polimiositis y la dermatomiositis.

Los compuestos representados de la invención pueden administrarse en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas ellas utilizando formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Pueden administrarse en solitario, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica normal.

La pauta posológica para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, en función de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y vía de administración; la estabilidad metabólica, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado patológico y el peso del receptor; la naturaleza y gravedad de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración específica, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz necesaria del fármaco para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno específico para el que se necesita el tratamiento.

Generalmente, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se utiliza para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,0001 mg/kg y 1,000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal al día, y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y 20 mg/kg/día. Para uso intravenoso, las dosis más preferentes variarán entre aproximadamente 0,1 mg/kg/minuto y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1.000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0 y 1.000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, utilizando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en forma de sistema de administración transdérmica, la administración de la posología será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante toda la pauta posológica.

Los compuestos de la invención se administran por lo general en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, cápsulas, elixires, jarabes, comprimidos orales, y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol, y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden proporcionarse a un paciente en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxitúterico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas para los compuestos de la invención adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5%-95% en peso en base al peso total de la composición.

También pueden utilizarse cápsulas de gelatina como formas farmacéuticas y pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden utilizarse diluyentes similares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o tener un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Cuando se utilizan formas farmacéuticas líquidas para la administración oral, éstas pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados, y en caso necesario, sustancias tampón. Antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno, y clorobutanol. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en el campo de la farmacología.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y saporíferos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, que por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para el uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

5 Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican normalmente en el tratamiento de los estados patológicos anteriormente mencionados.

10 Las formas farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

Cápsulas

15 Puede prepararse un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas convencionales de gelatina dura de dos piezas, cada una con 50 miligramos de principio activo en polvo, 100 miligramos de lactosa, 25 miligramos de celulosa y 3 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

20 Puede prepararse una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarse por medio de una bomba volumétrica en la gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 75 miligramos de principio activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Comprimidos

25 Pueden prepararse comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 75 miligramos de principio activo, 0,15 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 4 miligramos de estearato de magnesio, 250 miligramos de celulosa microcristalina, 9 miligramos de almidón y 75 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados conocidos para el experto en la materia para aumentar la palatabilidad o retardar la absorción.

Inyectable

35 Puede prepararse una composición parenteral adecuada para administrarse mediante inyección agitando un 1,0% en peso de principio activo en un 8% en volumen de propilenglicol y agua. La solución debe hacerse isotónica con cloruro sódico, y esterilizarse.

Suspensión

40 Puede prepararse una suspensión acuosa para la administración oral de manera que cada 5 ml contengan 75 mg de principio activo finamente dividido, 150 mg de carboximetilcelulosa sódica, 3,75 mg de benzoato sódico, 0,75 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,015 ml de la vainillina.

45 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud quedan incorporados por referencia en su totalidad para todos los fines como si cada patente, solicitud de patente o publicación individual se indicara de manera individual.

50 Aunque las muchas formas de la invención descritas en el presente documento constituyen formas de realización actualmente preferentes, son posibles muchas otras y los detalles adicionales de las formas de realización preferentes y otras posibles formas de realización no deben interpretarse como limitaciones. Se entiende que los términos y las expresiones utilizados en el presente documento son meramente descriptivos y no limitativos, y que pueden realizarse diversos cambios y muchos equivalentes sin alejarse del espíritu o alcance de la invención reivindicada.

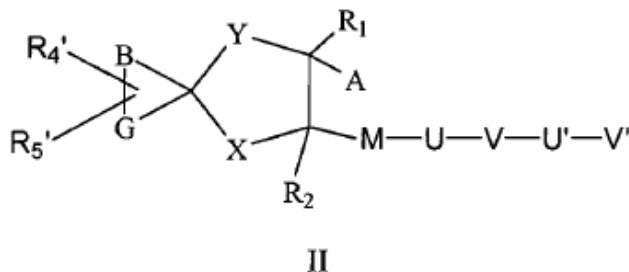
55

60

65

Reivindicaciones

1. Compuesto de Fórmula II:



o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 20 A es CONHOH;
 B es CH₂;
 G es CH₂;
 X es CH₂NR_b;
 Y es CH₂;
- 25 M es CO;
 U está ausente;
 V es azetidin-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, 30 pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepam-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzof[isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzof[isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo ó 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-ilo, azepan-1-ilo;
 U' está ausente;
 V' es carbociclilo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e;
- 35 cada R_e es, independientemente, H, T, alquileo C_{1-8-T}, alqueniлено C_{2-8-T}, alquilileno C_{2-6-T}, C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T, S(O)_p(CR_b'R_c')_r-T, (CR_b'R_c')_rO-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR^IR^{II}, COR^{III}, COOR^{IV}, OR^{IV}, CONR^{II}, NR^ICONR^{II}, OCONR^{II}, NR^ICOR^{II}, SO₂NR^{II}, NR^ISO₂R^{II}, NR^ISO₂NR^{II}, OSO₂NR^{II}, SO_pR^V, haloalquilo C₁₋₈, carbociclilo C₃₋₁₃, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₈, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;
- 40 R_b es H, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T o C(O)(CR_b'R_c')_r-T;
 cada T es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alquiniло C₂₋₁₀, o heterociclilo;
 R_a' es H o alquilo C₁₋₆;
 R_b' y R_c' son ambos H;
 R₁ es hidrógeno;
 R₂ es hidrógeno;
- 50 R₄' es H;
 R₅' es H;
 R^I y R^{II} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₁₃;
 R^{III} y R^{IV} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo, en el que cada uno de dichos carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo o heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
- 55 R^V es alquilo C₁₋₆, haloalquilo, carbociclilo o heterociclilo;
 p= 1 ó 2; y
 r= 0, 1 ó 2;
- 60 en el que, salvo que se indique otra cosa, cada arilo es arilo C₆₋₂₀; cada alquilo es alquilo C₁₋₂₀; cada carbociclilo es carbociclilo C₃₋₃₀; y cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 14 átomos que forman el anillo en el que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de entre O, S y N;
 a condición de que NR_b no tenga enlaces N-N ni N-O.
- 65 2. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que V' es fenilo sustituido con 0-5 R_e.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que V' es fenilo sustituido con 0-5 T, alquileo C₁₋₈-T, (CR_b'R_c')_r-O-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, OR^{IV}, CONR'R^{II} o NR'COR^{II}.
- 5
4. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que V' es fenilo.
- 10
5. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_b es H.
6. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_b es C(O)(CR_b'R_c')_r-T.
- 15
7. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_b es C(O)O(CR_b'R_c')_r-T.
- 20
8. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_e es H, T, alquileo C₁₋₈-T, C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r-T, (CR_b'R_c')_r-O-(CR_b'R_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, OR^{IV}, NR'R^{II}, CONR'R^{II}, NR'COR^{II}, SO₂NR'R^{II}, haloalquilo C₁₋₈, carbociclilo C₃₋₁₃, heterociclilo, carbocicliclialquilo o heterocicliclialquilo, en el que cada uno de dichos grupos carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclialquilo y heterocicliclialquilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₈, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, éster de carboxialquilo, éster de carboxiarilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo.
- 25
9. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_e es H, alquilo C₁₋₆, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, fenoxi, benciloxi, amino, (alquilo C₁₋₄)amino, dialquilamino(C₂₋₈), C(O)O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo o fenetilo.
- 30
10. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- 35
- V es piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo ó 3,6-dihidropiridin-1-ilo; y
V' es arilo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R_e.
- 40
11. Compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- V es piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo ó 3,6-dihidropiridin-1-ilo; y
V' es fenilo sustituido con 0-3 R_e.
- 45
12. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:
- N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 50
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo;
- 6-[[4-[3-(aminocarbonil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 55
- N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-3-nitrofenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-fenil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 60
- 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-cianofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-[3-(metoximetil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 65
- 3-[1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il]carbonil)piperidin-4-il]benzoato de metilo;
6-[[3-ciclohexilpirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- N-hidroxi-6-[[4-(4-propilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 5 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(4-terc-butilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-isopropoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 10 4-[1-(7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[4-(2-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(2-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 15 4-[1-(7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-metilbenzoato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[3(R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3(S)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 20 6-[[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-trifluorometilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(4-fenoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 25 N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(3-trifluorometoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 30 N-hidroxi-6-[[4-(5-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo;
 35 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo; y
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isobutilo;
 40 o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

- 6-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 45 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo;
 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 50 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[3(R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
 N-hidroxi-6-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(2-naftil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(2-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 55 5-acetil-N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 N-hidroxi-6-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
 6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 60 6-[[4-(3,5-diclorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 5-formil-N-hidroxi-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 65 6-[[4-(2,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;

- 5 6-[[4-bifenil-3-ilpiperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(2,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
3-[1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo;
- 10 6-[(5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-[3-(dimetilamino)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
3-[1-((7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]oct-6-il)carbonil)piperidin-4-il]-4-metilbenzoato de metilo;
6-[(5-fenilazepan-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 15 6-[[4-[3-(dimetilamino)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 20 6-[[4-(4-ciano-3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-[3-(benciloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-[3-etilfenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-[3-(etiloxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(3-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 25 6-[[4-(3-ciclopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 30 6-[[4-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-3-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
- 35 6-[[4-(4-ciano-3,5-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-3-isopropilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 40 6-[[4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 45 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo;
- 50 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 55 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de ciclohexilo;
- 60 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 65 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de 2-metoxietilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de propilo;
- 7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de isopropilo;
- 6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- 6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo;
- N-hidroxi-6-[[4-(4-isopropilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida; y
6-[[4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-(metilsulfonil)-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

(6S,7S)-N-hidroxi-6-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

- (6S,7S)-6-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de
 5 tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
 (6S,7S)-7-((hidroxiamino)carbonil)-6-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo;
 (6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de
 metilo;
 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-
 10 carboxamida;
 y
 (6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[3(R)-3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de
 metilo;
 o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 16. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:
- (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(2-naftil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(2-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 20 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-5-acetil-N-hidroxi-6-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-N-hidroxi-6-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;
 (6S,7S)-6-[[4-(3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-7-[(hidroxiamino)carbonil]-5-
 25 azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo; y
 (6S,7S)-6-[[4-(3,5-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil]-N-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-7-
 carboxamida,
 o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-
 fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo.
- 35 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (6S,7S)-7-[(hidroxiamino)carbonil]-6-[[4-
 fenilpiperazin-1-il]carbonil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de metilo.
- 40 19. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero,
 diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la
 actividad metaloproteasa no deseada en un sujeto mamífero.
- 50 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad modulada por una
 metaloproteasa en un sujeto mamífero, en el que la enfermedad está seleccionada de entre la artritis, el cáncer, los
 trastornos cardiovasculares, los trastornos cutáneos, la inflamación y las afecciones alérgicas.
- 55 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento del cáncer de mama en un mamífero.
- 60 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en la inhibición de los cambios patológicos mediados por
 niveles elevados de metaloproteasas de matriz en mamíferos.
- 65 24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la
 actividad no deseada de la enzima convertidora de TNF- α en un sujeto mamífero.
25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la
 actividad metaloproteasa de matriz no deseada en el que dicha metaloproteasa de matriz está seleccionada del
 grupo que consiste en MMP12, MMP14, MMP3, MMP2 y MMP9 en un sujeto mamífero.
26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la

actividad no deseada de la Her-2 sheddasa, las sheddadas del factor de crecimiento o las sheddadas de citocinas en un sujeto mamífero.

5 27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de la Her-2 sheddasa en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que dicha enfermedad es el cáncer.

15 29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que dicho cáncer es el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de colon, el cáncer gástrico, el cáncer pancreático o el glioma.

20 30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad no deseada de ADAM10, ADAM15 o ADAM17 en un sujeto mamífero.

25

30

35

40

45

50

55

60

65