

Даний винахід відноситься до азаспіроалканових сполук, що є корисними для лікування захворювань, патологічних станів і розладів, пов'язаних з активністю металопротеаз, включаючи активність шедаз і адамалізинів (ADAM).

Більшість тканин існують у високо регульованій динамічній рівновазі, де відбувається утворення нової тканини і руйнування та елімінація існуючої тканини. Руйнування позаклітинного матрикса (ECM), включаючи з'єднувальну тканину і базальні мембрани, здійснюється під дією металопротеїназ, що вивільняються зі з'єднувальної тканини, і інвазуючих запальних клітин. Надлишкова нерегульована активність цих ферментів може привести до небажаного руйнування тканин, і їх активність регулюється на рівні транскрипції шляхом контрольованої активації латентного проферменту і, після трансляції, внутрішньоклітинними специфічними факторами, такими як TIMP ("Тканинні Інгібітори Металопротеїназ"), або більш загальними інгібіторами протеїназ, такими як α 2-макроглобуліни.

Відомо, що деякі структурно споріднені металопротеази (MP) відіграють важливу роль у розщепленні структурних білків. Такі металопротеази звичайно діють на міжклітинний матрикс і, таким чином, беруть участь у руйнуванні і ремоделюванні тканини. Такі білки називають металопротеазами, або MP. Існує кілька різних сімейств MP, що класифікують по гомології послідовності. Деякі сімейства відомих MP, а також їх приклади розкриті у відомому рівні техніки.

Такі MP включають металопротеази матрикса [MMP], цинк-металопротеази, багато які з мембранозв'язаних метал опротеаз, TNF-перетворювальні ферменти, ангіотензинперетворювальні ферменти (ACE), дезінтегрини, включаючи ADAM [див. Wolfsberg et al., 131 J. Cell Bio. 275-78 October, 25 1995] і енкефалінази. Приклади MP включають колагеназу фібробластів шкіри людини, желатиназу фібробластів шкіри людини, колагеназу, агреканазу і желатиназу мокротиння з організму людини, і стромелізін людини. Вважається, що колагеназа, стромелізін, агреканаза і споріднені ферменти відіграють важливу роль в опосередкуванні симптоматології різних захворювань.

Цинк-протеази підрозділяються відповідно до основної структури їх каталітичних ділянок і включають глюцикін, метцикін, інуцикін, карбоксипептидазу і підгрупи DD карбоксипептидази [Hooper NM, 1994, FEBS Lett, 354:1-6]. Підгрупа метцикіну додатково підрозділяється на сералізینی, астацини, матриксини та адамалізینی [Stocker W and Bode W, 1995, Curr Opin Struct Biol, 5:383-390].

Матриксини включають метал опротеази матрикса, або MMP. MMP утворюють сімейство структурно схожих цинковмісних металопротеаз, що беруть участь у ремоделюванні і руйнуванні позаклітинних матриксних білків, і як частина нормальних фізіологічних процесів, і при патологічних станах. Див. Bode, W et al., 1996, Adv Exp Med Biol, 389:1-11. З'єднувальна тканина, складові елементи позаклітинного матрикса і базальні мембрани є біологічним матеріалом, що забезпечує ригідність, диференціацію, сайти зв'язування і, у деяких випадках, еластичність біологічних систем. Компоненти з'єднувальної тканини включають, наприклад, колаген, еластин, протеоглікани, фібрoneктин і ламінін, які утворюють каркас для всіх тканин людини. У нормальних умовах процеси відновлення і/або відновлення з'єднувальної тканини контролюються і знаходяться в рівновазі. Утрата такого балансу з якої-небудь причини веде до різних хворобливих станів. Інгібування ферментів, відповідальних за втрату рівноваги, забезпечує контроль механізму руйнування такої тканини і, отже, лікування таких захворювань. Неконтрольоване руйнування з'єднувальної тканини під дією металопротеаз є характерною рисою багатьох патологічних станів.

Крім ролі в регуляції позаклітинного матрикса, мають також дані, які дозволяють припустити, що MMP опосередковують міграцію запальних клітин у тканині [Moscatelli D and Rifkin DB, 1988, Biochim Biophys Acta, 948: 67-85]. У деяких повідомленнях було показано, що різні MMP можуть активувати різні важливі нематриксні білки, включаючи цитокіни, хемокини, інтегрини й антимікробні пептиди [див. Parks WC, 2002, J Clin Invest, 110:613-4]. Багато які з MMP людини понадекспресуються в пухлинах людини, і вони зв'язані з передпухлинним руйнуванням тканини та утворенням метастазів. Іншою важливою функцією MMP є активація різних ферментів, включаючи інші MMP, шляхом розщеплення про-доменів з їх протеазних доменів. Так, деякі MMP виявляють дію по регуляції активності інших MMP, таким чином, понадпродукування однієї MMP може привести до надмірного протеолізу позаклітинного матрикса під дією іншої. Також повідомлялося, що MMP можуть розщеплювати і, таким чином, інактивувати ендogenousні інгібітори інших протеїназ, таких як еластаза [Winyard PG et al., 1991, FEBS Letts, 279: 91-94]. Інгібітори MMP могли б, таким чином, впливати на активність інших деструктивних протеїназ шляхом зміни рівня їх ендogenousних інгібіторів. Крім того, збільшення або підтримка рівнів ендogenousного або такого, що вводиться, інгібітору серинпротеази сприяє лікуванню і профілактиці захворювань, таких як емфізема, легеневі захворювання, запальні захворювання і вікові захворювання, такі як утрата здатності до розтягання та еластичності шкіри або органа. Таким чином, MMP не можна розглядати винятково як протеїнази катаболізму ECM, а скоріше як позаклітинні процесингові ферменти, які беруть участь у регуляції клітина-клітина і клітина-ECM сигнальних подій.

Адамалізینی включають репролізини, металопротеази отрути змії і ADAM. ADAM (дезінтегрин і металопротеазний домен) являють собою сімейство трансмембранних глікопротеїнів типу I, що відіграють важливу роль у різних біологічних процесах, таких як клітинна адгезія і протеолітичний шедінг ("злизування") клітинно-поверхневих рецепторів. Члени сімейства ADAM були ідентифіковані з джерел, що відносяться до ссавців і не ссавців, включаючи *Xenopus*, *Drosophila* і *Caenorhabditis elegans*. Члени цього сімейства мають модульну конструкцію, які відрізняється присутністю металопротеазної активності та активності зв'язування рецептора інтегрину, а також цитоплазматичний домен, що у багатьох членів цього сімейства визначає сайти зв'язування для різних білків сигнальної трансдукції. Сімейство ADAM бере участь у контролі злиття мембран, шедінгу цитокінів, факторів росту і рецепторів факторів росту і міграції клітин, а також у таких процесах, як м'язовий ріст, запліднення, нейрогенез і детермінація загибелі клітин. Утрата регуляції може привести до хвороби і патології. Було показано, що члени сімейства ADAM відіграють роль у таких патологіях, як безплідність, запалення і рак. Див. Wolfsberg TG and White JM, 1998, ADAM metalloproteinases. А також Handbook of Proteolytic Enzymes (Barrett AJ, Rawlings ND and Woessner JF eds), p. 1310-1313, Academic Press, London; Seals DF and Courtneidge SA, 2003, Genes and Development, 17:7-30.

Деякі конкретні приклади металопротеаз ADAM, які мають важливе значення, включають TNF- α -перетворювальний фермент, TACE або ADAM17, що є в даний час важливою мішенню для протизапальних лікарських засобів [Moss ML et al., 2001, Drug Discov Today, 6:417-426 and Black RA, 2002, Int J Biochem Cell Biol, 34:1-5]. Інші члени цього сімейства також можуть являти собою чудові терапевтичні мішені. Повідомлялося, що ADAM8 майже винятково експресується в клітинах імунної системи, зокрема у В-клітинах, моноцитах, еозинофілах і гранулоцитах. Тому ADAM8 являє собою терапевтичну мішень для імунозалежних захворювань людини. ADAM15 виявлена в клітинах гладкого м'яза аорти людини і культивованих клітинах ендотелію пупкової вени. Хоча ADAM15 не експресується в нормальних кровоносних судинах, вона була виявлена в атеросклеротичних змінах, які розвиваються [Herren B et al., 1997, FASEB J, 11:173-180], і також було показано, що відбувається її активація в остеоартритних хрящах людини, на відміну від нормальних хрящів [Bohm BB et al., 1999, Arthritis Rheum, 42:1946-1950]. Таким чином, ADAM15 може відігравати визначену роль у таких захворюваннях, як атеросклероз і дегенерація хрящів. Лімфоцит-специфічна експресія ADAM28 дає підставу припустити, що вона може мати важливу імунологічну функцію.

Вважають, що понадпродукування IgE є головним медіатором алергійних реакцій. CD23 являє собою рецептор для Ig, що володіє низькою спорідненістю, де відбувається залежне від металопротеази типу ADAM протеолітичне вивільнення розчинних позаклітинних фрагментів, що, як було показано, активують продукування Ig і індукцію запальних цитокінів [див. Novak N et al., 2001, Curr Opin Immunol, 13:721-726 and Mayer RJ et al., 2002, Inflamm Res, 51:85-90]. Підвищені рівні розчинного CD23 спостерігали при алергійній астмі, хронічному В-лімфоцитному лейкозі і ревматоїдному артриті. Інгібування ферменту(ів), відповідального за процесинг CD23, може запропонувати терапевтичний підхід для лікування різних імунозалежних захворювань. Виявилось, що металопротеази ADAM також відповідальні за вивільнення або шедінг ("злушчування") розчинних рецепторів (наприклад, CD30 і рецептори для TNF), молекул адгезії (наприклад, L-селектин, ICAM-1, фібронектин), факторів росту і цитокінів (наприклад, Fas ліганд, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF IL-6, IL-1, TSH і M-CSF) і рецепторів факторів росту (наприклад, членів сімейства EGFR, таких як Her-2 і Her-4, що залучені в патогенез різних типів раку [Yarden Y and Sliwkowski MX, 2001, Nature Reviews 2:127-137]. Наприклад, у 25-30% випадків раку молочної залози людини відбувається понадекспресія Her-2, і він зв'язаний з підвищеним ризиком рецидиву і смертності [Slamon DJ et al., 1987, Science, 235:177-182]. Недавно було показано, що ADAM17 є критичною для регульованого шедінгу Her-4 [Rio C et al., 2000, Biol Chem, 275:10379-10387]. Протеаза, відповідальна за розщеплення Her-2, відома як Her-2 шедаза, є невідомою MHP, що також може бути членом сімейства ADAM [Codony-Servat J et al., 1999, Cancer Res 59:1196-1201]. Тому модуляція такої активності може відігравати важливу роль у модуляції захворювання людини. Огляд шедазної активності ADAM див. у Moss ML and Lambert MH, 2002, Essays Biochem, 38:141-153.

ADAM-TS протеази були ідентифіковані як члени сімейства ADAM. Ці білки є новими, оскільки містять унікальні мотиви тромбоспондину (TS) типу I крім деяких структурно консервативних доменів інших членів сімейства ADAM. ADAMTS також відрізняються від ADAM відсутністю в них цистеїн-збагаченого, EGF-подібного, трансмембранного і цитоплазматичного доменів. Також було показано, що ADAM-TS білки зв'язані з різними патологічними станами або захворюваннями людини. Наприклад, ADAMTS-1 являє собою селективний відносно пухлини ген, який експресується у клітинах пухлини товстої кишки і також є білком, що зв'язаний із запаленням. Недавно було показано, що людський ортолог ADAMTS-1, відомий як METH-1, і споріднений білок METH-2 володіють антиангіогенною активністю, і ці або інші члени сімейства ADAMTS можуть відігравати важливу роль у регуляції росту судин. ADAMTS-2 бере участь у процесі нормального росту шкіри. Цей фермент був давно відомий як N-протеїназа проколагена - протеїназа, що протеолітично видаляє амінопептиди в процесингу проколагенів типу I і типу II до колагенів, і було показано, що має місце його дефіцит у шкірі суб'єктів зі спадковим захворюванням з'єднувальної тканини типу синдрому VIIC Ehlers-Danlos. ADAMTS-4 і ADAMTS-11 відомі як агреканаз-1 і -2, завдяки їх здатності до розщеплення специфічних сайтів в агрекані - протеоглікані, що підтримує механічні властивості хряща. Прогресивне розкладання і виснаження агрекану зв'язане з дегенеративними захворюваннями суглобів, такими як остеоартрит і запальні захворювання суглобів, такі як ревматоїдний артрит. Огляд металопротеаз ADAM-TS див. у Tang BL, 2001, Int J Biochem Cell Biol, 33:33-44 and Kaushal GP and SV Shah, 2000, J Clin Invest 105:1335-1337.

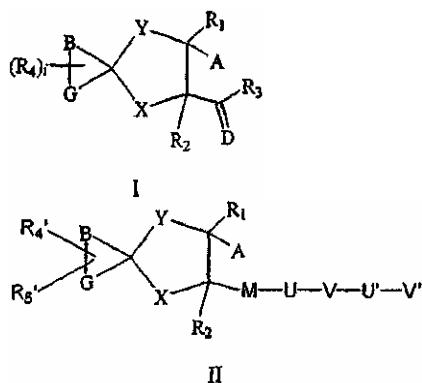
Металопротеази є одним з найстаріших класів протеїназ, і вони виявлені в бактеріях, грибах, а також у вищих організмах. Багато ферментів містять послідовність HEXXH, що забезпечує два гістидинових ліганди для цинку, тоді як третій ліганд є або глутаміновою кислотою (термолізін, неприлизін, аланіламінопептидаза) або гістидином (астацин). Інші сімейства демонструють інший спосіб зв'язування атома Zn. Тому металопротеази були виділені з різних прокариотичних і еукаріотичних джерел. Кислотні металопротеази були виділені з отрути широкосмугового мідноголового щитомордника і гримучої змії. Нейтральні металопротеази, зокрема ті, які мають оптимальну активність при нейтральному pH, наприклад, були виділені з *Aspergillus sojae*. Лужні металопротеази, наприклад, були виділені з *Pseudomonas aeruginosa* і патогенної комах *Xenorhabdus luminescens*. Інгібування мікробних металопротеаз може привести до інгібування росту і представляє антибіотичну стратегію. Інгібування металопротеаз, асоційованих зі зміїною отрутою або токсичністю комах, також може вивести на нові терапевтичні стратегії.

Потенційні терапевтичні показання для інгібіторів MP обговорювалися в літературі. Див., наприклад, патент США №6500847 (Bayer Corporation), патент США №6268379 (DuPont Pharmaceuticals Company), патент США №5968795 (Bayer Corporation), патент США №5892112 (Glycomed Incorporated and The University of Florida) і патент США №5872152 (British Biotech Pharmaceuticals Limited). Деякі приклади, де інгібування активності металопротеаз може бути корисним, включають: а) остеоартрит, б) ревматичні захворювання і стани, такі як аутоімунне захворювання, ревматоїдний артрит, с) септичний артрит, d) рак, включаючи ріст пухлини, метастази пухлини й ангіогенез, е) захворювання періодонту, f) виразкові захворювання рогівки, епідермісу і шлунку (виразкові стани можуть мати місце в рогівці в результаті лужних опіків або в результаті інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba*, вірусами простого

герпеса і віспи), g) протеїнурію, h) різні серцево-судинні і легеневі захворювання, такі як атеросклероз, тромботичні явища, атерома, гемодинамічний шок, нестабільна стенокардія, рестеноз, серцева недостатність, i) аневризматичні захворювання, включаючи аневризматичні захворювання аорти, серця або головного мозку, j) регулювання народжуваності, k) дистрофобну істинну акантолітичну пухирчатку, l) дегенеративну втрату хряща в результаті травматичного ушкодження суглоба, m) остеопенії та інші захворювання аномальної втрати кісткової тканини, включаючи остеопороз, n) помірне мандибулярне захворювання суглобів, o) легеневі захворювання, такі як хронічне обструктивне захворювання легень, p) демієлінізуючі захворювання нервової системи, такі як розсіяний склероз, q) метаболічні захворювання, включаючи діабет (з підвищеним розпадом колагену) і ожиріння, опосередковане резистентністю до інсуліну, дегенерацію жовтої плями і діабетичну ретинопатію, опосередковану ангіогенезом, кахексію і передчасне старіння шкіри, r) погане загоєння ран, включаючи опіки, s) пролежні, t) гострі і хронічні нейродегенеративні розлади, включаючи удар, ушкодження спинного мозку і травматичні ушкодження головного мозку, бічний аміотрофічний склероз, церебральну амілоїдну ангіопатію, ураження ЦНС при СНІДі, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, хворобу Гентінгтона, попередні захворювання, злоякісну міатенію і м'язову дистрофію Duchenne, u) біль, v) аутоімунний енцефаломієліт і w) захворювання, пов'язані з продукуванням і/або передачею сигналів $TNF\alpha$, такі як широкий ряд запальних і/або імуномодуляторних захворювань, включаючи ревматичну атаку, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, алергію, захворювання періодонту, гепатит, резорбцію кістки, сепсис, грам-негативний сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, синдром токсичного шоку, синдром системної запальної реакції, запальні захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона і виразковий коліт, реакції Jarisch-Herxheimer, астму, респіраторний дистрес-синдром дорослих, гостре фіброзне захворювання легень, легеневий саркоїдоз, алергійні респіраторні захворювання, силікоз, пневмоконіоз робітників вугільної промисловості, альвеолярне ушкодження, печінкову недостатність, захворювання печінки в період гострого запалення, гострий алкогольний гепатит, малярію, включаючи малярію *Plasmodium falciparum* і церебральну малярію, застійну серцеву недостатність, порушення після захворювання серця, артеріосклероз, включаючи атеросклероз, хворобу Альцгеймера, гострий енцефаліт, ушкодження мозку, панкреатит, включаючи системні ускладнення при гострому панкреатиті, погане загоєння ран і імунні реакції при інфекційному запаленні і раку, мієлодиспластичні синдроми, системний червоний вовчак, біліарний цироз печінки, інсулін-незалежний цукровий діабет, некроз кишечника, псоріаз, кахексію і анорексію, радіаційні ураження і токсичність після введення моноклональних антитіл, таких як OKT3, реакції "хазяїн проти трансплантату", що включають ішемічне реперфузійне ушкодження і відторгнення алотрансплантату, включаючи відторгнення алотрансплантату нирки, печінки, серця і шкіри, відторгнення легеневого алотрансплантату, у тому числі хронічне відторгнення легеневого алотрансплантату (облітеруючий бронхіт), а також ускладнення в результаті вправлення голівки стегна, інфекційні захворювання, включаючи мікобактерійні інфекції, менінгіт, інфекцію, викликану *Helicobacter pylori*, при пептичній виразці, хворобу Chaga як результат інфекції, викликаной *Trypanosoma cruzi*, дія Shiga-подібного токсину в результаті інфекції, викликаной *E. coli*, дія ентеротоксину A в результаті інфекції, викликаной *Staphylococcus*, менінгококової інфекції та інфекції, викликаних *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, цитомегаловірусом, вірусом грипу, вірусом Sendai, вірусом енцефаломієліту Theiler і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Можуть мати місце порушені процеси загоєння ран. Це може привести до неправильного загоєння ран, що веде до поганого загоєння, спайок і утворення рубців. Ці останні дефекти можуть привести до фізичних недоліків і/або до постійної непрацездатності, як у випадку пост-хірургічних спайок.

Інгібітори металопротеази матрикса є корисними для лікування захворювань, викликаних, щонайменше, частково, руйнуванням структурних білків. Хоча був отриманий цілий ряд інгібіторів, усе ще залишається потреба в сильних інгібіторах металопротеаз матрикса, корисних для лікування таких захворювань. Заявниками, на подив, було виявлено, що сполуки за даним винаходом є сильними інгібіторами металопротеаз.

Даний винахід забезпечує сполуку формули I або II:



або її енантіомер, діастереомер, проліки, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль, де складові члени описані нижче.

Даний винахід також забезпечує композиції, які містять сполуку формули I або II і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю металопротеази.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, модульованого металопротеазою, у ссавця, де захворювання вибране з групи, яка включає артрит, рак, серцево-судинний розлад, шкірні захворювання, запальний та алергійний стани.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування раку, включаючи, але, не обмежуючи цим, рак молочної залози, у ссавця.

Даний винахід також забезпечує спосіб інгібування патологічних змін, опосередкованих підвищеним рівнем металопротеаз матрикса в ссавців, що включає введення зазначеному ссавцеві, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю TNF- α -перетворювального ферменту.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю металопротеаз матрикса в ссавця, де зазначена металопротеаза матрикса вибрана з групи, яка включає MMP12, MMP14, MMP3, MMP2 і MMP9.

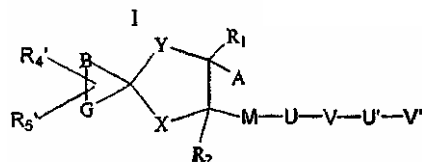
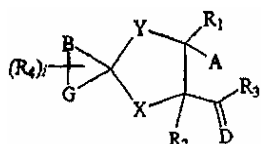
Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю Hег-2 шедази, шедаз фактора росту або шедаз цитокінів у ссавця.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з активністю Hег-2 шедази в ссавця.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю ADAM10, ADAM15 або ADAM17 у ссавця.

Даний винахід забезпечує, *inter alia*, сполуку і фармацевтичні композиції для лікування патологічних станів, що зв'язані з активністю металопротеаз, такої як швидке і нерегульоване руйнування тканини позаклітинного матрикса під дією MMP, включаючи, але, не обмежуючи ними, MMP12 і MMP13. Деякі з таких станів включають ревматоїдний артрит, остеоартрит, септичний артрит, виразкові ураження рогівки, епідермісу і шлунку; захворювання періодонту, протеїнурію, коронарний тромбоз, пов'язаний з розривом атеросклеротичних бляшок, захворювання кістки. Сполуки за даним винаходом також корисні для лікування раку, включаючи, наприклад, метастази раку й ангиогенез, що, як виявилось, також пов'язаний з активністю металопротеаз. Також, оскільки цикл ушкодження тканини і відповідна реакція пов'язані з погіршенням хворобливого стану, обмеження індукованого металопротеазами ушкодження тканини через підвищений рівень протеїназ за допомогою сполук за даним винаходом, як правило, може бути корисним терапевтичним підходом до багатьох з таких серйозних захворювань, а також і до інших. Сполуки за даним винаходом також є інгібіторами TNF α -перетворювального ферменту і шедаз, включаючи Hег-2 шедазу і HB-EGF шедазу та інші шедази факторів росту і цитокінів.

Даний винахід забезпечує сполуку формули I або II:



II

або її енантіомер, діастереомер, проліки, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль, де:

A являє собою CWOH, CWNHOH, CWNHOR₅, N(OH)CHO, N(OH)CWR₆, SH, SR₇ або гідантоїніл;

B являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nC=W, (CR_dR_f)_nNR₈, NR₈(CR_dR_f)_n, (CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r, (CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r, O(C=W)NR₈, O, N, NR₈, S(O)_m, S, C(O)NR₈(CR_dR_f)_n, C(O)(CR_dR_f)_n, або їх сполучення;

G являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nC=W, (CR_dR_f)_nNR₈, NR₈(CR_dR_f)_n, (CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r, (CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r, O(C=W)NR₈, O, N, NR₈, S(O)_m, S, C(O)NR₈(CR_dR_f)_n, C(O)(CR_dR_f)_n або їх сполучення;

D являє собою кисень або сірку;

X відсутній або являє собою (CH₂)_j, C₁₋₁₀алкілен, заміщений 0-3 групами R_a, C₂₋₁₀алкенілен, заміщений 0-2 групами 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 або їх сполучення;

Y відсутній або являє собою (CH₂)_j, C₁₋₁₀алкілен, заміщений 0-3 групами R_a, C₂₋₁₀алкенілен, заміщений 0-2 групами 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 або їх сполучення;

M являє собою C або S(O)_i;

U відсутній або являє собою C₁₋₁₀алкілен, заміщений 0-5 групами R_a, C₂₋₁₀алкенілен, заміщений 0-2 групами R_a, N, O, NR_b, NR_bC(O), NR_bC(O)O, NR_bC(O)NR_b, NR_bS(O)_m, NR_bS(O)NR_b або їх сполучення;

V відсутній або являє собою H, C₃₋₁₃карбоцикліл, заміщений 0-5 групами R_e або гетероцикліл, заміщений 0-5 групами R_e;

U' відсутній або являє собою C₁₋₁₀алкілен, заміщений 0-5 групами R_a, C₂₋₁₀алкенілен, заміщений 0-2 групами R_a, N, O, NR_bS(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)NR_b або їх сполучення;

V' являє собою H, C₁₋₈алкіл, NR_bR_c, C₃₋₁₃карбоцикліл, заміщений 0-5 групами R_e або гетероцикліл, заміщений 0-5 групами R_c;

R_a і R_e, кожен незалежно, являє собою H, T, C₁₋₈алкілен-T, C₂₋₈алкенілен-T, C₂₋₆алкінілен-T, C(O)NR_a'(CR_bR_c')_r-T, C(O)O(CR_bR_c')_r-T, S(O)_p(CR_bR_c')_r-T, (CR_bR_c')_r-O-(CR_bR_c')_r-T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR^{II}, COR^{II}, COOR^{IV}, OR^V, CONR^{II}, NR^{II}CONR^{II}, OCONR^{II}, NR^{II}OR^{II}, SO₂NR^{II}, NR^{II}SO₂R^{II}, NR^{II}SO₂NR^{II}, OSO₂R^{II}, SO_pR^V, C₁₋₈галогеналкіл, C₃₋₁₃карбоцикліл, гетероцикліл, карбоциклілалкіл або

гетероцикліалкіл, де кожна з зазначених карбоциклільної, гетероциклільної, карбоцикліалкілільної і гетероцикліалкілільної груп, необов'язково, заміщена однією або декількома групами C₁₋₈алкіл, алкокси, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, складний карбоксіалкіловий ефір, складний карбоксиарильовий ефір, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, сульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, арилсульфоніл, арилсульфініл, алкілсульфоніл або арилсульфоніл;

R_b і R_c, кожен незалежно, являє собою H, T, C₂₋₈алкілен-Т, C₂₋₈алкенілен-Т, C₂₋₆алкінілен-Т, C(O)NR_a(CR_c'R_b')-Т, C(O)O(CR_b'R_c')-Т, C(O)(CR_b'R_c')-Т, S(O)_p(CR_b'R_c')-Т, (CR_c'R_b')-O-(CR_c'R_b')-Т, C(NR_a'R_a')(=N-CN) або C(NR_a'R_a')(=CHNO₂);

R_d і R_f, кожен незалежно, являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, T, C₁₋₆алкілен-Т, C₂₋₈алкенілен-Т, C₂₋₆алкінілен-Т, C(O)NR_a'(CR_c'R_b')-Т, C(O)O(CR_b'R_c')-Т, S(O)_p(CR_b'R_c')-Т або (CR_c'R_b')-O-(CR_c'R_b')-Т, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR^IR^{II}, COR^{III}, COOR^{IV}, OR^{IV}, CONR^RR^{II}, R^ICONR^RR^{II}, OCONR^RR^{II}, R^INCOR^{II}, SO₂NR^RR^{II}, NR^ISO₂R^{II}, NR^ISO₂NR^RR^{II}, OSO₂NR^RR^{II}, SO_pR^V, C₁₋₈галогеналкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, карбоцикліалкіл, гетероцикліалкіл, карбоциклілокси або гетерокарбоциклілокси, де кожна з зазначених карбоциклільної, гетероциклільної, карбоцикліалкілільної, гетероцикліалкілільної, карбоциклілокси або гетерокарбоциклілоксигруп, необов'язково, заміщена однією або декількома групами C₁₋₈алкіл, алкокси, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, складний карбоксіалкіловий ефір, складний карбоксиарильовий ефір, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, сульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, арилсульфоніл, арилсульфініл, алкілсульфоніл або арилсульфоніл;

T являє собою H, C₁₋₁₀алкіл, заміщений 0-5 групами R_b', C₂₋₁₀алкеніл, заміщений 0-5 групами R_b', C₂₋₁₀алкініл, заміщений 0-5 групами R_b', C₃₋₁₃карбоцикліл, заміщений 0-3 групами R_b', гетероцикліл, заміщений 0-5 групами R_b';

R_a', R_b' і R_c', кожен незалежно, являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR^IR^{II}, COR^{III}, COOR^{IV}, OR^{IV}, CONR^RR^{II}, R^ICONR^RR^{II}, OCONR^RR^{II}, R^ICOR^{II}, SO₂NR^RR^{II}, NR^ISO₂R^{II}, NR^ISO₂NR^RR^{II}, OSO₂NR^RR^{II}, SO_pR^V, C₁₋₈галогеналкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, карбоцикліалкіл, гетероцикліалкіл, карбоциклілокси або гетерокарбоциклілокси, де кожна з зазначених карбоциклільної, гетероциклільної, карбоцикліалкілільної, гетероцикліалкілільної, карбоциклілокси або гетерокарбоциклілоксигруп, необов'язково, заміщена однією або декількома групами C₁₋₈алкіл, алкокси, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, складний карбоксіалкіловий ефір, складний карбоксиарильовий ефір, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, сульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, арилсульфоніл, арилсульфініл, алкілсульфоніл або арилсульфоніл;

R₁ являє собою водень, C₁₋₆алкіл, SR₁₀, OR₁₀ або NR₁₁R₁₂;

R₂ водень, C₁₋₆алил, SR₁₀, OR₁₀ або NR₁₁R₁₂;

R₃ являє собою:

(i) C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₈алкеніл або C₂₋₈алкініл;

(ii) C₃₋₁₃карбоцикліл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, SR₁₃, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, гетероциклілу, арилу, =S, -O, CN, NO₂, NR_βR_β', COR_γ, R_γNC(O)NR_γR_γ', OC(O)NR_γR_γ', C(O)OR_γ, 14 C(O)NR_γR_γ' або R_γNC(O)O;

(iii) арил, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, SR₁₃, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, гетероциклілу, арилу, =S, =O, CN, NO₂, NR_βR_β', COR_γ, R_γNC(O)NR_γR_γ', OC(O)NR_γR_γ', C(O)OR_γ, C(O)NR_γR_γ' або R_γNC(O)O;

(iv) гетероцикліл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, SR₁₃, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, гетероциклілу, арилу, =S, =O, CN, NO₂, NR_βR_β', COR_γ, R_γNC(O)NR_γR_γ', OC(O)NR_γR_γ', C(O)OR_γ, C(O)NR_γR_γ' та R_γNC(O)O;

(v) NR₁₄(CH₂) і NR₁₄R₁₅ або

(vi) NR₁₆R₁₇;

R₄ і R₅, кожен незалежно, являє собою H, галоген, T, C₁₋₆алкілен-Т, C₂₋₆алкінілен-Т, C(O)NR_a'(CR_c'R_b')-Т, CO(CR_b'R_c')-Т, C(O)O(CR_b'R_c')-Т, S(O)_p(CR_b'R_c')-Т, (CR_c'R_b')-O-(CR_c'R_b')-Т, NR₁₁R₁₂, SR₁₈ або OR₁₈;

R₄' являє собою H, галоген, T, C₁₋₆алкілен-Т, C₂₋₆алкінілен-Т, C(O)NR_a'(CR_c'R_b')-Т, CO(CR_b'R_c')-Т, C(O)O(CR_b'R_c')-Т, S(O)_p(CR_b'R_c')-Т, (CR_c'R_b')-O-(CR_c'R_b')-Т, NR₁₁R₁₂, SR₁₈ або OR₁₈;

R₅' являє собою H, галоген, T, C₁₋₆алкілен-Т, C₂₋₆алкінілен-Т, C(O)NR_a'(CR_c'R_b')-Т, CO(CR_b'R_c')-Т, C(O)O(CR_b'R_c')-Т, S(O)_p(CR_b'R_c')-Т, (CR_c'R_b')-O-(CR_c'R_b')-Т, NR₁₁R₁₂, SR₁₈ або OR₁₈;

або R₄' і R₅', разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють кільце, вибране зі C₃₋₁₃карбоциклілу і 3-14-членного гетероциклілу;

W являє собою кисень або сірку;

R₆ і R₇, кожен незалежно, являє собою водень, C₁₋₆алкіл, C₂₋₈алкеніл або C₂₋₈алкініл;

R₈ являє собою H, C₁₋₁₀алкілен-Т, C₂₋₁₀алкенілен-Т і C₂₋₁₀алкінілен-Т,

(CR_b'R_c')O(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')NR_a'(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')C(O)(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')C(O)O(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')OC(O)(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')C(O)NR_a'(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')NR_a'C(O)(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')OC(O)O(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')OC(O)NR_a'(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')NR_a'C(O)O(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')NR_a'C(O)NR_a'(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')S(O)_p(CR_b'R_c')-Т,

(CR_b'R_c')SO₂NR_a'(CR_b'R_c')-Т,

$(CR_b'R_c)_nNR_a'SO_2(CR_b'R_c)_r-T$ або $(CR_b'R_c)_rSO_2NR_a'SO_2(CR_b'R_c)_r-T$;
 R_{10} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R_{11} і R_{12} , кожен незалежно, являє собою водень або C_{1-8} алкіл, або R_{11} і R_{12} , разом з атомом N, з яким вони зв'язані, утворюють 3-14-членне гетероциклічне кільце;
 R_{13} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{3-13} карбоцикліл, карбоцикліалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, кожний з яких, необов'язково, заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси, CN, NO_2 , OH, COOH, аміно, алкіламіно або діалкіламіно;
 R_{14} і R_{15} , кожен незалежно, являє собою водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-13} карбоцикліл, заміщений однією або декількома гетероциклічними групами, або R_{14} і R_{15} , разом з атомом N, з яким вони зв'язані, утворюють 3-14-членну гетероциклічну систему;
 R_{16} і R_{17} , кожен незалежно, являє собою водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-13} карбоцикліл, арил, C_{3-13} карбоцикліалкіл або арилалкіл, де кожний із зазначених C_{1-10} алкілу, C_{3-13} карбоциклілу, арилу, C_{3-13} карбоцикліалкілу або арилалкілу, необов'язково, заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, OR_{17}' , SR_{17}' , $COOR_{17}'$, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або гетероциклілу;
 або R_{16} і R_{17} , разом з атомом N, з яким вони зв'язані, утворюють 3-14-членний гетероцикл, заміщений 0-5 групами R_α , або заміщені однією або декількома групами, вибраними з гетероциклілу, гетероцикліалкілу, C_{3-13} карбоциклілу або карбоцикліалкілу, де кожний із зазначених гетероциклілу, гетероцикліалкілу, C_{3-13} карбоциклілу або карбоцикліалкілу, необов'язково, заміщений однією або декількома групами R_α ;
 R_{17}' являє собою H, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{3-13} карбоцикліл, карбоцикліалкіл, гетероцикліл або гетероцикліалкіл, де кожний із зазначених C_{3-13} карбоциклілу, карбоцикліалкілу, гетероциклілу або гетероцикліалкілу, необов'язково заміщений галогеном або C_{1-4} алкілом;
 R_{18} являє собою C_{1-6} алкіл;
 R_α являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-8} алкілоксиалкіл, C_{1-6} галогеналкіл, SR_{13} , $NR_{11}R_{12}$, OH, OR_{13} , C_{3-13} карбоцикліл, гетероцикліл, арил, $=S$, $=O$, CN, NO_2 , $NR_\beta R_\beta'$, COR_γ , $NR_\beta C(O)NR_\beta R_\beta'$, $OC(O)NR_\beta R_\beta'$, $C(O)NR_\beta R_\beta'$, $C(O)OR_\gamma$, $NR_\beta C(O)OR_\gamma$ та $NR_\beta C(O)R_\gamma$, або два R_α разом з атомом вуглецю, з яким вони обидва зв'язані, утворюють C_{3-13} карбоцикл;
 R_β , R_β' , R_γ і R_γ' , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-4} алкіл, феніл або бензил;
 R^I і R^I , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-13} карбоцикліл;
 R^{III} і R^{IV} , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-6} алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, карбоцикліалкіл або гетероцикліалкіл, де кожний із зазначених карбоциклілу, гетероциклілу, карбоцикліалкілу або гетероцикліалкілу, необов'язково, заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу або C_{1-4} алкокси;
 R^V являє собою C_{1-6} алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл або гетероцикліл;
 j дорівнює 1, 2, 3 або 4;
 i дорівнює 0, 1 або 2;
 l дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;
 m дорівнює 0, 1 або 2;
 p дорівнює 1 або 2 і
 r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.
 Спірокільце, переважно, являє собою стабільну хімічну структурну одиницю.
 У деяких варіантах втілення NR_8 і NR_b не містять ні N-N, ні N-O зв'язків.
 У деяких варіантах втілення A являє собою $CWNHON$, $CWNHOR_5$, $N(OH)CHO$ або $N(OH)CWR_6$.
 У деяких варіантах втілення A являє собою $CWNHON$ або $CWNHOR_5$.
 У деяких варіантах втілення A являє собою $C(O)NHOH$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $O(C=W)NR_8$, O, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $O(C=W)NR_8$, O, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $O(C=W)NR_8$, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$ або $NR_8(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою $(CH_2)_n$.
 У деяких варіантах втілення B являє собою CH_2 .
 У деяких варіантах втілення G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $((CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r)$, $O(C=W)NR_8$, O, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $O(OW)NR_8$, O, NR_8 , $S(O)_m$, S, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $O(C=W)NR_8$, $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$.
 У деяких варіантах втілення G являє собою $(CH_2)_n$.
 У деяких варіантах втілення G являє собою CH_2 .
 У деяких варіантах втілення B і G обидва являють собою CH_2 .
 У деяких варіантах втілення D являє собою кисень.
 У деяких варіантах втілення X являє собою $(CH_2)_j$, C_{1-10} алкілен, заміщений 0-3 групами R_a , NR_b , $S(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_b(O)O$, $NR_b(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$, $NR_bS(O)NR_b$ або $(CR_dR_f)_jNR_b$, $NR_b(CR_dR_f)_j$.
 У деяких варіантах втілення X являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$.

У деяких варіантах втілення X являє собою $(CH_2)_j$, $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$.

У деяких варіантах втілення X являє собою CH_2NR_b , CH_2CH_2 або $NR_bCH_2CH_2$.

У деяких варіантах втілення X являє собою CH_2NR_b .

У деяких варіантах втілення Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, C_{1-10} алкілен, заміщений 0-3 групами R_a , NR_b , $S(O)_m$, CO , $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$, $NR_bS(O)NR_b$ або $(CR_dR_f)_jNR_b$, $NR_b(CR_dR_f)_j$.

У деяких варіантах втілення Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$.

У деяких варіантах втілення Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$.

У деяких варіантах втілення Y відсутній або являє собою CH_2 , CH_2NR_b , CH_2CH_2 або $NR_bCH_2CH_2$.

У деяких варіантах втілення Y відсутній або являє собою CH_2 .

У деяких варіантах втілення Y являє собою CH_2 .

У деяких варіантах втілення R_1 являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_2 являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_4 являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_4' являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_5' являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_3 являє собою $NR_{16}R_{17}$.

У деяких варіантах втілення M являє собою CO.

У деяких варіантах втілення U відсутній.

У деяких варіантах втілення V являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення V являє собою азетидин-1-іл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, ізохінол-2-іл, піридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3,4,9-тетрагідрокарболін-2-іл, тієно[2,3-с]піридин-6-іл, 3,4,10,10a-тетрагідро-1H-піразино[1,2-a]індол-2-іл, 1,2,4,4a,5,6-гексагідропіразино[1,2-a]хінолін-3-іл, піразино[1,2-a]хінолін-3-іл, діазепан-1-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 1,4,4a,5,6,10b-гексагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 3,3a,8,8a-тетрагідро-1H-2-азаціклопента[а]інден-2-іл або 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл, азепан-1-іл.

У деяких варіантах втілення U' відсутній або являє собою O або C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a .

У деяких варіантах втілення U' відсутній.

У деяких варіантах втілення V' являє собою C_{3-13} -карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення V' являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення V' являє собою фенол, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення V' являє собою фенол, заміщений 0-5 T, C_{1-8} алкілен-T, $(CR_b'R_c')_r$ -O- $(CR_b'R_c')_r$ -T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , OR^{IV} , $CONR'R''$ або $NR'COR''$.

У деяких варіантах втілення V' являє собою фенол.

У деяких варіантах втілення V' являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення V' являє собою тiazоліл, бензотiazоліл, тієніл, хінолініл, піридиніл, піразиніл, бензімідазоліл, індазоліл, 3,6-дигідропіридиніл, піперидиніл або 2,3-дигідробензофуран-5-іл.

У деяких варіантах втілення U' являє собою O або C_{1-10} алкілен, і V' являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення M являє собою CO, U відсутній, V являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e , U' відсутній, і V' являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e .

У деяких варіантах втілення M являє собою CO, U відсутній, V відсутній, U' відсутній і V' являє собою NR_bR_c .

У деяких варіантах втілення R_b і R_c , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-6} алкілен-T, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_r$ -T, $C(O)O(CR_b'R_c')_r$ -T, $C(O)(CR_b'R_c')_r$ -T, $S(O)_p(CR_b'R_c')_r$ -T, $(CR_c'R_b')_r$ -O- $(CR_c'R_b')_r$ -T, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$.

У деяких варіантах втілення R_b і R_c , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-4} алкіл, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_r$ -T, $C(O)O(CR_b'R_c')_r$ -T, $S(O)_p(CR_b'R_c')_r$ -T, $(CR_c'R_b')_r$ -O- $(CR_c'R_b')_r$ -T, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою H, C_{1-4} алкіл, $C(O)(CR_b'R_c')_r$ -T, $C(O)O(CR_b'R_c')_r$ -T, $S(O)_p(CR_b'R_c')_r$ -T або $(CR_c'R_b')_r$ -O- $(CR_c'R_b')_r$ -T.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою H.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою C_{1-4} алкіл.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою $C(O)(CR_b'R_c')_r$ -T.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою $C(O)O(CR_b'R_c')_r$ -T.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою $S(O)_p(CR_b'R_c')_r$ -T.

У деяких варіантах втілення R_b являє собою $(CR_c'R_b')_r$ -O- $(CR_c'R_b')_r$ -T.

У деяких варіантах втілення R_c являє собою H або C_{1-4} алкіл.

У деяких варіантах втілення R_e являє собою H, T, C_{1-8} алкілен-T, $C(O)NR_a'(CR_b'R_c')_r$ -T, $(CR_c'R_b')_r$ -O- $(CR_c'R_b')_r$ -T, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , OR^{IV} , $NR'R''$, $CONR'R''$, $NR'OR''$, $SO_2NR'R''$, C_{1-8} галогеналкіл, C_{3-13} карбоциклі, гетероциклі, карбоцикліалкіл або гетероцикліалкіл, де кожна з зазначених карбоциклільної, гетероциклільної, карбоцикліалкільної і гетероцикліалкільної груп, необов'язково, заміщена однією або декількома групами, вибраними із C_{1-8} алкілу, алкокси, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, ціано, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, складного карбоксіалкілового ефіру, складного карбоксіарилового ефіру, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, сульфонілу, аміносальфонілу, алкіламіносальфонілу, діалкіламіносальфонілу, арилсульфонілу, арилсульфонілу або арилсульфонілу.

У деяких варіантах втілення R_e являє собою H, C_{1-6} алкіл, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, фенокси, бензилокси, аміно, $(C_{1-4}$ алкіл)аміно, (C_{2-8}) діалкіламіно, $C(O)O(C_{1-4}$ алкіл), $CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ алкіл), $CON(C_{1-4}$ алкіл)_2, C_{1-6} галогеналкіл, фенол, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бензил або фенетил.

У деяких варіантах втілення R_4' являє собою $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_r$ -T, $C(O)O(CR_b'R_c')_r$ -T або $S(O)_p(CR_b'R_c')_r$ -T.

Т.

У деяких варіантах втілення R_5' являє собою $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$

Т.

У деяких варіантах втілення g має значення 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення n має значення 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення j має значення 1 або 2.

У деяких варіантах втілення зазначена сполука має формулу II.

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

А являє собою $CWNHOH$,

В являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Г являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Х відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, C_{1-10} алкілен, заміщений 0-3 групами R_a , O , NR_b , $S(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$, $NR_bS(O)NR_b$, $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

У відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, C_{1-10} алкілен, заміщений 0-3 групами R_a , O , NR_b , $S(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$, $NR_bS(O)NR_b$, $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

М являє собою CO ;

І відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , O , NR_b , $S(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$ або $NR_bS(O)NR_b$;

У відсутній або являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

У' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , O , $NR_bS(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$ або $NR_bS(O)NR_b$;

У'' являє собою H , C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

R_1 являє собою водень;

R_2 являє собою водень;

R_3 являє собою $NR_{16}R_{17}$;

R_4' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$;

R_5' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; і

W являє собою кисень.

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

А являє собою $C(O)NHOH$;

В являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Г являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Х відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

У відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

М являє собою CO ;

І відсутній;

У відсутній або являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

У' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , O , $NR_bS(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$ або $NR_bS(O)NR_b$;

У'' являє собою H , C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

R_b і R_c , кожен незалежно, являє собою H , $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$;

R_d і R_f , кожен незалежно, являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_1 являє собою водень;

R_2 являє собою водень;

R_3 являє собою $NR_{16}R_{17}$;

R_4' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; і

R_5' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$;

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

А являє собою $C(O)NHOH$;

В являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Г являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

Х відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

У відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, NR_b , $(CR_dR_f)_jNR_b$ або $NR_b(CR_dR_f)_j$;

М являє собою CO ;

І відсутній;

У відсутній або являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

У' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , O , $NR_bS(O)_m$, $C=O$, $NR_bC(O)$, $NR_bC(O)O$, $NR_bC(O)NR_b$, $C(O)O$, $OC(O)$, $S(O)_mNR_b$, $NR_bS(O)_m$ або $NR_bS(O)NR_b$;

У'' являє собою H , C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;

R_b і R_c , кожен незалежно, являє собою H , $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$, $(CR_c'R_b')_{r-O-(CR_c'R_b')_{r-T}}$, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$;

R_d і R_f , кожен незалежно, являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_a' являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_b' і R_c' , кожен незалежно, являє собою H , C_{1-6} алкіл, OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $NR'R''$, OR^{IV} або галогеналкіл;

R_1 являє собою водень;

R_2 являє собою водень;

R_4' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$;

R_5' являє собою H , $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$;

j дорівнює 1 або 2;

l дорівнює 2, 3 або 4;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і

r дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

A являє собою $CONHOH$;

B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$, $NR_8(CR_dR_f)_n$, $(CR_dR_f)_nO(CR_dR_f)_r$, $(CR_dR_f)_nS(CR_dR_f)_r$, $OC(O)NR_8$, O , NR_8 , $S(O)_m$, S , $C(O)NR_8(CR_dR_f)_n$ або $C(O)(CR_dR_f)_n$;

X відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;

Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;

M являє собою CO ;

U відсутній;

V являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;

U' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , або O ;

V' являє собою H , C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_c , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;

R_b являє собою H , $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$, $(CR_c'R_b')_{r-O-(CR_c'R_b')_{r-T}}$, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$;

R_c являє собою H , T , C_{1-6} алкілен- T , C_{2-8} алкенілен- T або C_{2-6} алкінілен- T ;

R_d і R_f , кожен незалежно, являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_a' являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_b' і R_c' , кожен незалежно, являє собою H , C_{1-6} алкіл, OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $NR'R''$, OR^{IV} або галогеналкіл;

R_1 являє собою водень;

R_2 являє собою водень;

R_4' являє собою H ;

R_5' являє собою H ;

j дорівнює 1 або 2;

l дорівнює 2, 3 або 4;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і

r дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

A являє собою $CONHOH$;

B являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$ або $NR_8(CR_dR_f)_n$;

G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nC=W$, $(CR_dR_f)_nNR_8$ або $NR_8(CR_dR_f)_n$;

X відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;

Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;

M являє собою CO ;

U відсутній;

V являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;

U' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , або O ;

V' являє собою H , C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_c , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;

R_b являє собою H , $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$, $(CR_c'R_b')_{r-O-(CR_c'R_b')_{r-T}}$, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$;

R_c являє собою H , T , C_{1-6} алкілен- T , C_{2-8} алкенілен- T або C_{2-6} алкінілен- T ;

R_d і R_f , кожен незалежно, являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_a' являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R_b' і R_c' , кожен незалежно, являє собою H , C_{1-6} алкіл, OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $NR'R''$, OR^{IV} або галогеналкіл;

R_1 являє собою водень;

R_2 являє собою водень;

R_4' являє собою H ;

R_5' являє собою H ;

j дорівнює 1 або 2;

l дорівнює 2, 3 або 4;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і

r дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:

A являє собою $CONHOH$;

B являє собою $(CH_2)_n$;

G являє собою $(CH_2)_n$;
 X відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;
 Y відсутній або являє собою $(CH_2)_j$, CH_2NR_b або $NR_bCH_2CH_2$;
 M являє собою CO;
 U відсутній;
 V являє собою гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;
 U' відсутній або являє собою C_{1-10} алкілен, заміщений 0-5 групами R_a , або O;
 V' являє собою H, C_{1-8} алкіл, NR_bR_c , C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_c , або гетероциклі, заміщений 0-5 групами R_c ;
 R_b являє собою H, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $S(O)_p(CR_b'R_c')_{r-T}$; $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$, $(CR_c'R_b')_{r-O-(CR_c'R_b')_{r-T}}$, $C(O)NR_a'(CR_c'R_b')_{r-T}$, $C(NR_a'R_a')(=N-CN)$ або $C(NR_a'R_a')(=CHNO_2)$;
 R_c являє собою H, T, C_{1-6} алкілен-Т, C_{2-8} алкенілен-Т або C_{2-6} алкінілен-Т;
 R_a' являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R_b' і R_c' , кожен незалежно, являє собою H, C_{1-6} алкіл, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^I R^II$, OR^{IV} або галогеналкіл;
 R_1 являє собою водень;
 R_2 являє собою водень;
 R_4' являє собою H;
 R_5' являє собою H;
 j дорівнює 1 або 2;
 l дорівнює 2, 3 або 4;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і
 r дорівнює 0, 1 або 2.
 У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:
 A являє собою CONHOH;
 B являє собою CH_2 ;
 G являє собою CH_2 ;
 X являє собою CH_2NR_b ;
 Y являє собою $(CH_2)_j$;
 M являє собою CO;
 U відсутній;
 V являє собою азетидин-1-іл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, ізохінол-2-іл, піридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3,4,9-тетрагідрокарболін-2-іл, тієно[2,3-с]піридин-6-іл, 3,4,10,10а-тетрагідро-1H-піразино[1,2-а]індол-2-іл, 1,2,4,4а,5,6-гексагідропіразино[1,2-а]хінолін-3-іл, піразино[1,2-а]хінолін-3-іл, діазепан-1-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[*f*]ізохінолін-3-іл, 1,4,4а,5,6,10b-гексагідро-2H-бензо[*f*]ізохінолін-3-іл, 3,3а,8,8а-тетрагідро-1H-2-азаціклопента[а]інден-2-іл або 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл, азепан-1-іл;
 U' відсутній;
 V' являє собою C_{3-13} карбоциклі, заміщений 0-5 групами R_e ;
 R_b являє собою H, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$;
 R_a' являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R_b' і R_c' обидва являють собою H;
 R_1 являє собою водень;
 R_2 являє собою водень;
 R_4' являє собою H;
 R_5' являє собою H;
 j дорівнює 1 або 2 і
 r дорівнює 0, 1 або 2.
 У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:
 A являє собою CONHOH;
 B являє собою CH_2 ;
 G являє собою CH_2 ;
 X являє собою CH_2NR_b ;
 Y являє собою $(CH_2)_j$;
 M являє собою CO;
 U відсутній;
 V являє собою піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, піридин-1-іл або 3,6-дигідропіридин-1-іл;
 U' відсутній;
 V' являє собою C_{3-13} арил, заміщений 0-5 групами F_e ;
 R_b являє собою H, $C(O)O(CR_b'R_c')_{r-T}$ або $C(O)(CR_b'R_c')_{r-T}$;
 R_b' і R_c' обидва являють собою H;
 R_1 являє собою водень;
 R_2 являє собою водень;
 R_4' являє собою H;
 R_5' являє собою H;
 j має значення 1 або 2 і
 r має значення 0, 1 або 2.
 У деяких варіантах втілення сполука має формулу II, де:
 A являє собою CONHOH;
 B являє собою CH_2 ;
 G являє собою CH_2 ;
 X являє собою CH_2NR_b ;
 Y являє собою $(CH_2)_j$;

M являє собою CO;
U відсутній;
V являє собою піперидин-1-іл, піперазин- 1-іл, піролідин-1-іл, піридин-1-іл або 3,6-дигідропіридин-1-іл;
U' відсутній;
V' являє собою феніл, заміщений 0-3 R_e;
R_b являє собою H, C(O)O(CR_b'R_c')_r-T або C(O)(CR_b'R_c')_r-T;
R_b' і R_c' обидва являють собою H;
R₁ являє собою водень;
R₂ являє собою водень;
R₄' являє собою H;
R₅' являє собою H;
j має значення 1 або 2 і
r має значення 0, 1 або 2.

У різних розділах даного опису замісники сполук за даним винаходом розкриті з указанням груп або інтервалів. Даний винахід спеціально представлений так, щоб охоплювати кожну з окремих комбінацій членів таких груп і інтервалів. Наприклад, термін "C₁₋₆алкіл" спеціально представлений так, що він охоплює кожну окрему групу метил, етил, C₃алкіл, C₄алкіл, C₅алкіл і C₆алкіл.

Для сполук за даним винаходом, у яких змінна величина зустрічається більше одного разу, кожна змінна величина може являти собою різну групу, вибрану з групи Маркуша (Markush), що визначає цю змінну величину. Наприклад, при описі структури, що містить дві групи R¹, які одночасно присутні в одній сполуці, ці дві групи R можуть являти собою різні групи, вибрані з групи Маркуша, визначеної для R.

Також можливий варіант, що деякі ознаки даного винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів втілення винаходу, також можуть бути представлені в сполученні в одному варіанті втілення. Отже, різні ознаки винаходу, що, для стислості, описані в контексті одного варіанта, можуть бути представлені окремо або в будь-якому прийнятному сполученні.

Як він використовується в даному описі, термін "алкіл" означає насичену вуглеводневу групу, яка є лінійною або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, н-пропіл і ізопропіл), бутил (наприклад, н-бутил, ізобутил, трет-бутил), пентил (наприклад, н-пентил, ізопентил, неопентил) і т. п. Алкільна група може містити від 1 до близько 20, від 2 до близько 20, від 1 до близько 10, від 1 до близько 8, від 1 до близько 6, від 1 до близько 4 або від 1 до близько 3 атомів вуглецю.

Як він використовується в даному описі, "алкеніл" відноситься до алкільної групи, що містить один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, циклогексеніл і т. п.

Як використано в даному описі, "алкініл" відноситься до алкільної групи, яка містить один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл і т. п.

Як використано в даному описі, "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, яка містить один або декілька галогенових замісників. Приклади галогеналкільних груп включають CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl, і т. п. Алкільна група, у якій всі атоми водню замінені атомами галогену, може бути зазначена як "пергалогеналкіл".

Як використано в даному описі, "алкілен" або "алкіленіл" відноситься до двовалентної алкільної групи. Прикладом алкіленової групи є метилен або етилен.

Як використано в даному описі, "алкенілен" або "алкеніленіл" відноситься до двовалентної алкенільної групи.

Як використано в даному описі, "карбоциклільні" групи є насиченими (тобто які не містять ні подвійних, ні потрійних зв'язків) або ненасиченими (тобто які містять один або декілька подвійних або потрійних зв'язків) циклічними вуглеводневими групами. Карбоциклільні групи можуть бути моно- або поліциклічними (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) або спіроциклічними. Приклади карбоциклільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, 1,3-циклопентадієніл, циклогексеніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил, феніл і т. п. Карбоциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, "арил") або неароматичними (наприклад, "циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення карбоциклільні групи можуть містити від близько 3 до близько 30 атомів вуглецю, від близько 3 до близько 20, від близько 3 до близько 10 або від близько 3 до близько 7 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, "арил" відноситься до ароматичної карбоциклільної групи, що включає моноциклічні або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл і т. п. У деяких варіантах втілення арильні групи містять від 6 до близько 20 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, "циклоалкіл" відноситься до неароматичних карбоциклільних груп, які включають циклізовані алкільні, алкенільні та алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати бі- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) кільцеві системи, а також спіроциклічні системи. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадиєніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил і т. п. Також під визначення "циклоалкіл" підпадають групи, що містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто які мають загальний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні пентану, пентену, гексану і т. п.

Як використано в даному описі, "гетероцикл" або "гетероцикл" відноситься до насиченої або ненасиченої карбоциклільної групи, де один або декілька утворюючих кільце атомів вуглецю карбоциклільної групи замінені гетероатомом, таким як O, S або N. Гетероциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, "гетероарил") або неароматичними (наприклад, "гетероциклоалкіл"). Гетероциклільні групи також можуть відноситися до гідрованих і частково гідрованих гетероарильних груп. Гетероциклільні групи можуть бути охарактеризовані як такі, що містять 3-14 утворюючих кільце атомів. У деяких варіантах втілення гетероциклільні групи можуть містити, на додаток до, щонайменше, одного гетероатому, від близько 1 до близько 20, від близько 2 до близько 10 або від близько 2 до близько 7 атомів вуглецю і можуть бути приєднані через атом вуглецю або гетероатом. У наступних варіантах втілення

гетероатом може бути окислений (наприклад, містити оксо або сульфідно замінник), або атом азоту може бути кватернізований. Приклади гетероциклічних груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і т. п., а також кожну з груп, перерахованих нижче для "гетероарилу" і "гетероциклоалкілу." Крім того, приклади гетероциклу включають піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, 3,6-дигідропіридил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,2,5,6-тетрагідропіридил, піперидоніл, 4-піперидоніл, піпероніл, піперидиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, 2H-піроліл, піроліл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тетразоліл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантренил, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, ксантеніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідиніл, акридиніл, азоксиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензтізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазолініл, метилєндіоксифеніл, морфолініл, нафтиридиніл, декагідрохінолініл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофуоро[2,3-b]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індолєніл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3H-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл і ізоксазоліл. Наступні приклади гетероциклів включають азетидин-1-іл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, ізохінол-2-іл, піридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3,4,9-тетрагідрокарболін-2-іл, тієно[2,3-c]піридин-6-іл, 3,4,10,10a-тетрагідро-1H-піразино[1,2-a]індол-2-іл, 1,2,4,4a,5,6-гексагідропіразино[1,2-a]хінолін-3-іл, піразино[1,2-a]хінолін-3-іл, діазепан-1-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 1,4,4a,5,6,10b-гексагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 3,3a,8,8a-тетрагідро-1H-2-азаціклопента[a]інден-2-іл і 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл, азепан-1-іл. Також включені конденсовані циклічні і спіросполуки, що містять, наприклад, зазначені вище гетероцикли.

Як використано в даному описі, "гетероарильні" групи являють собою ароматичні гетероциклічні групи і включають моноциклічні і поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичні вуглеводні, що містять, щонайменше, один гетероатом як член кільця, такий як сірка, кисень, або азот. Гетероарильні групи включають, без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, хінолін, ізохінолін, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл і т. п. У деяких варіантах втілення гетероарильна група містить від 1 до близько 20 атомів вуглецю, і в інших варіантах втілення - від близько 3 до близько 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення гетероарильна група містить від 3 до близько 14, від 3 до близько 7 або від 5 до 6 утворюючих кільце атомів. У деяких варіантах втілення гетероарильна група містить від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або 1-2 гетероатома.

Як використано в даному описі, "гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичних гетероциклічних груп, що включають циклізовані алкільні, алкенільні та алкінільні групи, де один або декілька утворюючих кільце атомів вуглецю замінєні гетероатомом, таким як атом O, N, або S. Приклади "гетероциклоалкільних" груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і т. п. Також під визначення "гетероциклоалкіл" підпадають групи, що містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто які мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталамідил, нафталамідил і бензопохідні гетероциклів, такі як індолінові і ізоіндолинові групи. У деяких варіантах втілення гетероциклоалкільна група містить від 1 до близько 20 атомів вуглецю, а в інших варіантах втілення - від близько 3 до близько 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення гетероциклоалкільна група містить від 3 до близько 14, від 3 до близько 7 або 5-6 утворюючих кільце атомів. У деяких варіантах втілення гетероциклоалкільна група містить від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або 1-2 гетероатома. У деяких варіантах втілення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах втілення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 потрійних зв'язків.

Як використано в даному описі, "галo" або "галогєн" включають фтор, хлор, бром і йод.

Як використано в даному описі, "алкокси" відноситься до -O-алкільних груп. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, n-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси і т. п.

Як використано в даному описі, "арилокси" відноситься до -O-арильних груп. Прикладом арилоксигрупи є фенокси.

Як використано в даному описі, "галогєналкокси" відноситься до -O-галогєналкільних груп. Прикладом галогєналкоксигрупи є OCF₃.

Як використано в даному описі, "карбоцикліалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної карбоциклілом. Приклади карбоцикліалкільних груп включають "аралкіл" (алкіл, заміщений арилом ("арилалкіл")) і "циклоалкілалкіл" (алкіл, заміщений циклоалкілом). У деяких варіантах втілення карбоцикліалкільні групи містять від 4 до 24 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, "гетероцикліалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної гетерокарбоцикліальною групою. Приклади гетерокарбоцикліалкільних груп включають "гетероарилалкіл" (алкіл, заміщений гетероарилом) і "гетероциклоалкілалкіл" (алкіл, заміщений гетероциклоалкілом). У деяких варіантах втілення гетероцикліалкільні групи містять від 3 до 24 атомів вуглецю на додаток до щонайменше одного утворюючого кільце гетероатому.

Як використано в даному описі, "аміно" відноситься до групи NH₂. "Алкіламіно" відноситься до аміногрупи, заміщеної алкільною групою, і "діалкіламіно" відноситься до аміногрупи, заміщеної двома

алкільними групами.

Як використано в даному описі, "амінокарбоніл" відноситься до CONH_2 .

Як використано в даному описі, "алкіламінокарбоніл" відноситься до CONH(алкіл) .

Як використано в даному описі, "алкіламінокарбоніл" відноситься до CON(алкіл)_2 .

Як використано в даному описі, "карбоксии" або "карбоксил" відноситься до COOH .

Як використано в даному описі, "карбоксіалкіловий складний ефір" відноситься до COO-алкілу .

Як використано в даному описі, "карбоксіарильовий складний ефір" відноситься до COO-арилу .

Як використано в даному описі, "гідрокси" відноситься до OH .

Як використано в даному описі, "меркапто" відноситься до SH .

Як використано в даному описі, "сульфініл" відноситься до SO .

Як використано в даному описі, "сульфоніл" відноситься до SO_2 .

Як використано в даному описі, "аміноссульфоніл" відноситься до SO_2NH_2 .

Як використано в даному описі, "алкіламіноссульфоніл" відноситься до $\text{SO}_2\text{NH(алкіл)}$.

Як використано в даному описі, "діалкіламіноссульфоніл" відноситься до $\text{SO}_2\text{N(алкіл)}_2$.

Як використано в даному описі, "арилсульфоніл" відноситься до SO_2 -арилу.

Як використано в даному описі, "арилсульфініл" відноситься до SO -арилу.

Як використано в даному описі, "алкілсульфоніл" відноситься до SO_2 -алкілу.

Як використано в даному описі, "алкілсульфініл" відноситься до SO -алкілу.

Як використано в даному описі, "їх сполучення" означає сполучення двох або більше груп, зазначених для даної змінної. Наприклад, " CH_2 , NH , CO і їх сполучення" включають CH_2NH , CH_2CO , CONH , CH_2NHCO та інші стабільні комбінації.

Якщо не зазначено інше, сполуки, представлені указаною вище формулою, включають фармацевтично прийнятні солі, проліки, енантіомери, діастереомери, рацемічні суміші, кристалічні форми, некристалічні форми, аморфні форми, гідрати і сольвати цих сполук.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солей активних сполук, отриманих з відносно нетоксичними кислотами або основами, у залежності від конкретних замісників, які є присутніми у сполуках, описаних у даній заявці. Коли сполуки за даним винаходом містять відносно кислотні функціональні групи, можна одержати основно-адитивні солі шляхом контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної основи, або без розчинника, або в прийнятному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей включають солі натрію, калію, кальцію, амонію, органічного аміну або магнію або подібні солі. Коли сполуки за даним винаходом містять відносно основні функціональні групи, можна одержати кислотно-адитивні солі шляхом контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної кислоти, або без розчинника, або в прийнятному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей включають солі, утворені з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, азотна, вугільна, фосфорна, частково нейтралізовані фосфорні кислоти, сірчана, частково нейтралізована сірчана, йодистоводнева і фосфориستا кислоти і т. п., а також солі, утворені з відносно нетоксичних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малеїнова, малінова, бензойна, янтарна, суберинова, фумарова, мигдальна, фталева, бензолсульфонова, п-толілсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова і т. п. Також включені солі амінокислот, такі як аргінат і т. п., і солі органічних кислот, таких як глюкуронова і галактуринова кислоти, і т. п. Деякі конкретні сполуки за даним винаходом можуть містити як основні, так і кислотні функціональні групи, що дозволяє перетворювати такі сполуки або в основно-, або в кислотно-адитивні солі.

Сполуки за даним винаходом можуть бути відновлені в їх нейтральну форму шляхом контактування солі з основою або кислотою і виділення вихідної сполуки традиційним способом. Вихідна форма сполук відрізняється від різних форм солей деякими фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але в іншому, для цілей даного винаходу, солі еквівалентні вихідній формі сполук.

Як зазначено вище, деякі з сполук за даним винаходом містять хіральні або асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; рацемати, діастереомери, геометричні ізомери й індивідуальні оптичні ізомери - усі входять в обсяг даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, які є присутніми у проміжних сполуках або в кінцевих сполуках. Ізотопи включають такі атоми, що мають таке ж атомне число, але відрізняються масовим числом. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Сполуки за даним винаходом також можуть включати таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або можуть бути просторово замкнуті в одній формі шляхом прийнятного заміщення.

Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в несольватованих формах, а також у сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Як правило, сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам і також входять в обсяг даного винаходу. Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в різних кристалічних або аморфних формах. Як правило, усі фізичні форми еквівалентні для застосувань, що передбачаються даним винаходом, і входять в обсяг даного винаходу.

Крім форм солей, даний винахід забезпечує сполуки, що можуть бути у формі проліків. Проліки сполук, описаних у даній заявці, являють собою такі сполуки, що легко піддаються хімічним змінам у фізіологічних умовах, утворюючи сполуки за даним винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуки за даним винаходом хімічними або біохімічними способами в умовах *ex-vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки за даним винаходом, будучи вміщеними в резервуар черезшкірного пластиру, під дією ферменту або хімічного реагенту.

У деяких варіантах втілення даний винахід забезпечує сполуку, вибрану з групи, яка включає:

N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;

N-гідрокси-5-метил-6-[[4-фенілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;

N-гідрокси-5-метил-6-([4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;

N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;

[illegible]

[illegible]

6-[[3-(4-метоксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[3-(4-феноксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(4-ціано-3-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[3-(3-метоксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-піридин-4-ілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(3-трифторметоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[5-(метоксиметил)-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-(1,4,5,6-тетрагідробензо[f]ізохінолін-3(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-[[4-(5-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-[[4-(4-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[4-ціано-4-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
етил-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
пропіл-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
ізопропіл-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
ізобутил-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат і
N-гідроксі-6-[[5-метил-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід.
Сполуки за даним винаходом, крім того, включають:
6-(1,4,4a,5,6,10b-гексагідробензо[f]ізохінолін-3(2H)-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[4-(4-фторфеніл)-3-гідроксіпіперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-(3,3a,8,8a-тетрагідроіндено[1,2-c]пірол-2(1H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-[[4-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(4-трет-бутил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-метил-4-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(4-етил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-6-[[3-(транс)-3-метил-4-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
тетрагідро-2H-піран-4-іл-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат;
етил-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат;
метил-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[4-фенілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
N-гідроксі-6-[[4-піразин-2-ілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-хінолін-2-ілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-5-метил-6-[[3(3R)-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
метил-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[3(3R)-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
N-гідроксі-6-[[3-піридин-3-ілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-піридин-2-ілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-фенілазетидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідрокси-5-метил-6-[[3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-5-метил-6-[[3-фенілазетидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-(1,3,3a,4,5,9b-гексагідро-2H-бензо[e]ізоіндол-2-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(2-нафтил)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(2-тієніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(3-тієніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(2-тієніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[4-(2-тієніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(2-метилфеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
N-гідроксі-6-[[3-(4-метилфеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
5-ацетил-N-гідроксі-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;

[illegible]

[illegible]

пропіл-7-[[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[[4-(фенілпиперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-
карбоксилат;
ізопропіл-7-[[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[[4-(фенілпиперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-
карбоксилат;
метил-6-{[4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідроїридин-1(2Н)-іл]карбоніл}-7-[[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-
азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
метил-6-{[4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідроїридин-1(2Н)-іл]карбоніл}-7-[[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-
азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат;
N-гідрокси-6-[[4-(4-ізопропілфеніл)пиперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід;
6-[[4-(3,5-дифторфеніл)пиперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбоксамід
6-[[4-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)пиперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

У деяких варіантах втілення сполук за даним винаходом включають:

гідроксамід 5-метил-6-(4-м-толільпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-фенільпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(3-триформетилфеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-о-толілпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-[4-(4-хлорфеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(2-метил-4-нітрофеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-фенільпиперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-(4-гідрокси-4-фенільпиперидин-1-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-хінолін-2-ілпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-[4-(2,3-Дихлорфеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-хінолін-4-ілпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(2-метилхінолін-4-іл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-фенетильпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[4,4']біпиридиніл-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(4-нітрофеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-[4-(2-метоксифеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-феноксипиперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-(4,7-дигідро-5H-тієно[2,3-с]піридин-6-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-(3-бензильпіролідін-1-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-піридин-2-ілпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(2-піридин-4-ілетилен)пиперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(5-триформетилпіридин-2-іл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-[4-(3-триформетилпіридин-2-іл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-([1,4']біпиперидиніл-1'-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-піридин-2-ілметильпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-піридин-4-ілметильпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-піридин-3-ілметильпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 5-метил-6-(4-о-толіл-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-(4-м-толільпиперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-(1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-(9-метил-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-[4-(2-фторфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-[4-(2-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-[4-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій
кислоти;

гідроксамід 6-(4-феніл-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій кислоти;

гідроксамід 6-[4-(2-метил-4-нітрофеніл)пиперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоновій

кислоти;
7-гідроксіамід 6-[метил-(3-фенілпропіл)аміду 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-(ізобутиламід) 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
гідроксіамід 5-метил-6-[4-(2-нітрофеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
7-гідроксіамід 6-(ізобутилметиламід) 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[(2-феноксіетил)аміду] 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[[2-(4-метоксифеніл)етил]аміду] 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[(4-фенілбутил)аміду] 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміду] 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-(3,4,10,10а-тетрагідро-1Н-піразино[1,2-а]індол-2-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 5-[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-м-толільпіперазин-1-карбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
гідроксіамід 5-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 5-(4-м-толільпіперазин-1-карбоніл)спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3,4,10,10а-тетрагідро-1Н-піразино[1,2-а]індол-2-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(1,2,4,4а,5,6-гексагідропіразино[1,2-а]хінолін-3-карбоніл)-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
метиловий ефір 7-гідроксикарбамоїл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-
азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
бензиловий ефір 7-гідроксикарбамоїл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-
азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
гідроксіамід 5-метансульфоніл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 5-метил-6-(3-фенетилпіролідин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-карбамоїлфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2-метоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-фтор-2-метилфеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2-метил-3-нітрофеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-(3',6'-дигідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[(4-метоксифеніл)метиламід] 5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-феніл[1,4]діазепано-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти
гідроксіамід 6-(3-метил-4-м-толільпіперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3-фенілпіролідин-1-карбоніл)-спіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-ізобутирилпіперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-ціано-2-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[[4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)феніл]аміду] 5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-
дикарбонової кислоти;
7-гідроксіамід 6-[[4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)феніл]аміду] 5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 7-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-фенілпіперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-фенілпіперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-метоксиметилфеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
метиловий ефір 3-[1-(7-гідроксикарбамоїл-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбоніл)піперидин-4-іл]бензойної
кислоти;
гідроксіамід 6-(3-циклогексилпіролідин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-
карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-ізопропілфеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-пропілфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-етилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової
кислоти;

гідроксіамід 6-[4-(4-етилфеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-ізопропоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-м-толіл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-трет-бутилфеніл)піперазин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3-бензилпіперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(5-метокси-2,3-дигідроіндол-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[5-(2-метилхінолін-4-ілметокси)-2,3-дигідроіндол-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 5-метил-6-[5-(2-метилхінолін-4-ілметокси)-2,3-дигідроіндол-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(5-бензилокси-2,3-дигідроіндол-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2,2-спіроинданпіперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-ізопропоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
метиловий ефір 4-[1-(7-гідроксикарбамоіл-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-3-метилбензойної кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2-метил-4-нітрофеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2-етилфеніл)піперидин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
метиловий ефір 4-[1-(7-гідроксикарбамоіл-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбоніл)піперидин-4-іл]-3-метилбензойної кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3-фенілпіролідін-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3-фенілпіролідін-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(3-трифторметилфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(3-фторфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(4-фторфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(4-хлорфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(4-трифторметилфеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(4-метоксифеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[3-(4-феноксифеніл)піролідін-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-ціано-3-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(3-піридин-4-ілпіролідін-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(3-трифторметоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(5-метоксиметил-4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(1,4,5,6-тетрагідро-2Н-бензо[*f*]ізохінолін-3-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-м-толілпіперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(5-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-[4-(4-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
гідроксіамід 6-(4-ціано-4-фенілпіперидин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти;
етиловий ефір 7-гідроксикарбамоіл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
пропіловий ефір 7-гідроксикарбамоіл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
ізопропіловий ефір 7-гідроксикарбамоіл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти;
ізобутиловий ефір 7-гідроксикарбамоіл-6-(4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти і
гідроксіамід 6-(5-метил-4-феніл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти.

Синтез

Нові сполуки за даним винаходом можуть бути отримані різними способами, відомими фахівцям в галузі органічного синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані з використанням способів, описаних нижче, у сполученні з методами синтезу, відомими з рівня техніки, що відносяться до

галузі хімії органічного синтезу, або їх варіантів, як це відомо фахівцям.

Сполуки за даним винаходом можна одержати з легко доступних вихідних речовин, використовуючи наступні загальні способи і методики. Повинно бути зрозумілим, що коли зазначені типові або переважні умови способу (тобто температура реакції, час реакції, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиск і т. д.), можна також використовувати й інші умови способу, якщо не зазначено інше. Оптимальні умови реакції можуть змінюватися в залежності від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови може визначити фахівець, використовуючи рутинні методи для оптимізації.

Описані процеси можна відслідковувати за допомогою будь-якого відомого з рівня техніки способу. Наприклад, утворення продукту можна відслідковувати за допомогою спектроскопії, наприклад, спектроскопії ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервоної спектроскопії, спектрофотометрії (наприклад, в УФ видимій частині спектра) або мас-спектрометрії, або методом хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або тонкошарової хроматографії.

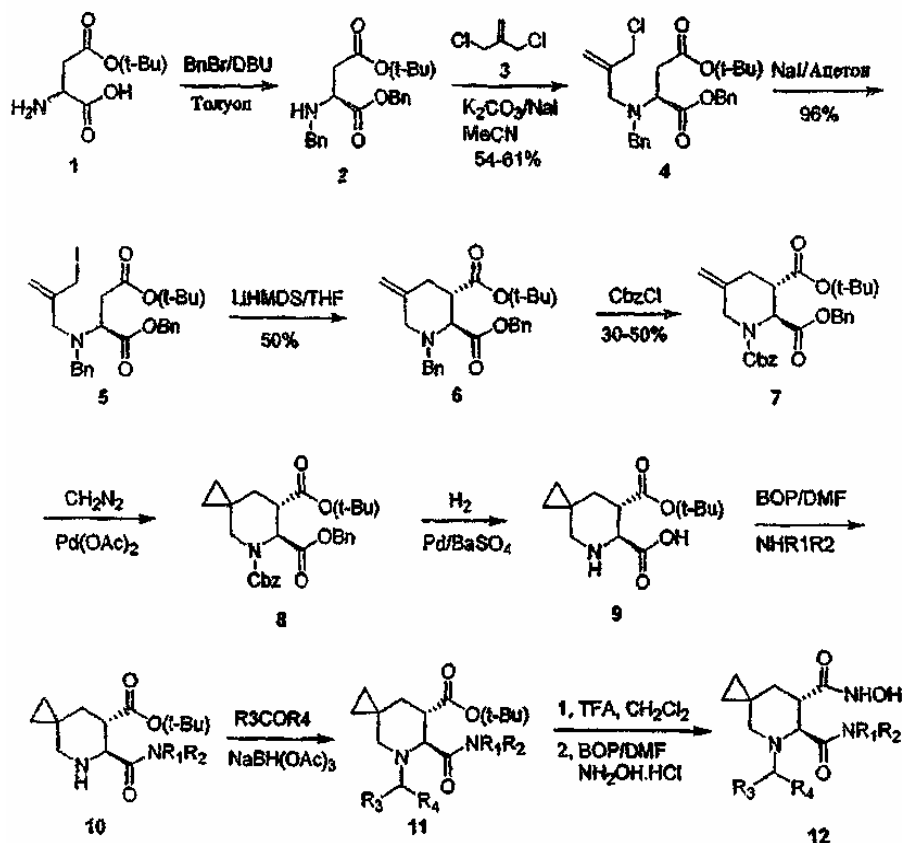
При одержанні сполук може знадобитися захист і видалення захисту в різних хімічних груп. Необхідність захисту і видалення захисту і вибір прийнятних захисних груп може легко визначити фахівець у даній галузі. Хімія захисних груп описана, наприклад, у Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, включеної в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

Реакції процесів, описаних у даній заявці, можна здійснювати в прийнятних розчинниках, що може легко вибрати фахівець в галузі органічного синтезу. Прийнятні розчинники можуть бути, власне кажучи, хімічно неактивними відносно вихідних речовин (реагентів), проміжних сполук або продуктів при температурах проведення реакцій, тобто температурах, що можуть знаходитися в межах від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Зазначену реакцію можна здійснювати в одному розчиннику або в суміші більш ніж одного розчинника. У залежності від конкретної стадії реакції, можна вибрати прийнятні розчинники для конкретної стадії реакції.

Нові сполуки за даним винаходом можна одержати, використовуючи шляхи і способи здійснення реакцій, описані нижче.

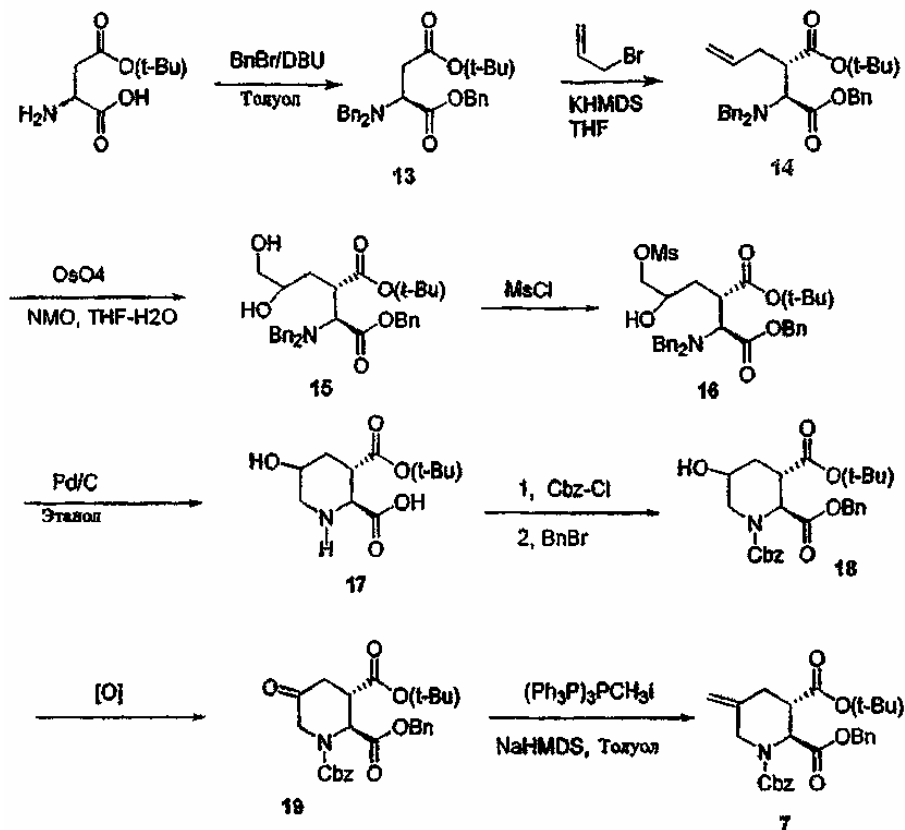
Ряд сполук формули 12 одержують способами, у загальному вигляді представленими на схемі 1 (де R1 і R2 у формулах 10-12 і R3 і R4 у формулах 11-12 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). N-Asp(Отбутил)-ОН обробляли бензилбромідом і DBU у толуолі з одержанням сполуки 2, яку піддавали взаємодії зі сполукою 3 з одержанням сполуки 4. N-алкілований продукт потім обробляли NaI в ацетоні з одержанням відповідного йодиду, який піддавали циклізації з використанням LiHMDS у ТГФ з одержанням бажаного продукту 6. Бензильну захисну групу заміняли Cbz з одержанням сполуки 7. Циклопропанування сполуки 7 здійснювали шляхом обробки діазометаном і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ з одержанням бажаного продукту 8. Групи Cbz і Bn сполуки 8 видаляли гідруванням з одержанням кислоти 9. Отриману кислоту сполучали з аміном, використовуючи стандартні умови утворення амідного зв'язку, з одержанням сполуки 10. Відновлювальна амінована сполука 10 за допомогою альдегіду або кетону давала сполуку 11. трет-Бутильну групу видаляли обробкою з використанням TFA у метиленхлориді з наступним безпосереднім сполученням з гідроксил аміном з одержанням кінцевої сполуки 12.

Схема 1



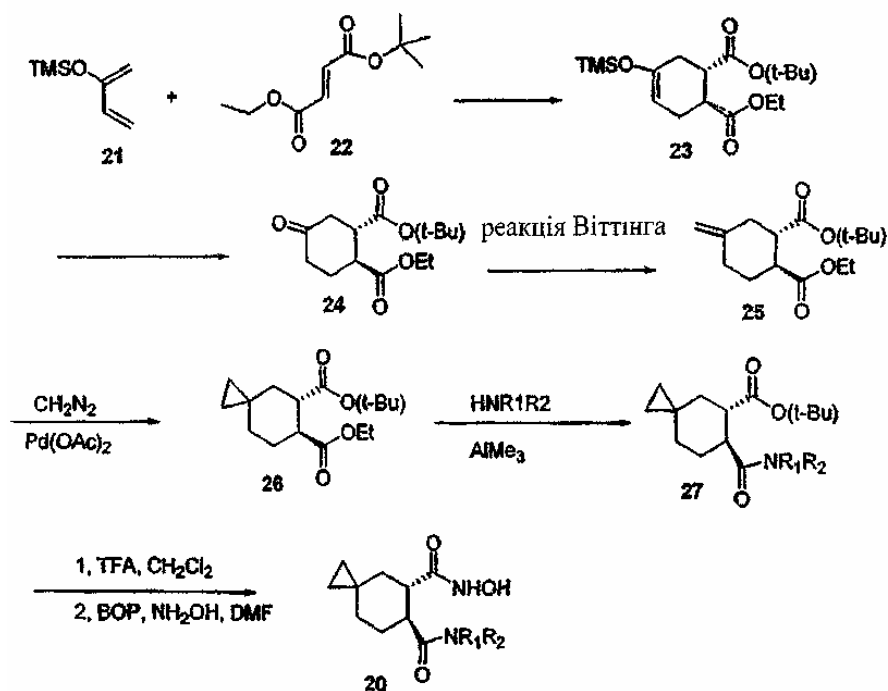
Далі можна здійснити синтез сполук формули 7, використовуючи підхід, у загальному вигляді представлений на схемі 2. І аміно, і карбоксильну групи в Н-Asp(Отбутил)-ОН захищали бензильними групами з одержанням трис бензил-захищеної амінокислоти 13. Отриману сполуку потім обробляли KHMDS і потім піддавали алілуванню з одержанням продукту сполучення 14. Дигідроксильована сполука 14 давала 1,2-діол 15. Первинний спирт потім перетворювали у відповідний мезилат і потім гідрували з одержанням відповідного циклізованого продукту 17. Аміно і карбоксильну групи сполуки 17 знову захищали за допомогою Cbz і бензильної групи, відповідно. Окислювання методом Сверна сполука 18 давала кетон 19. Використовуючи реакцію Віттига, сполука 19 перетворювали в олефін 7.

Схема 2



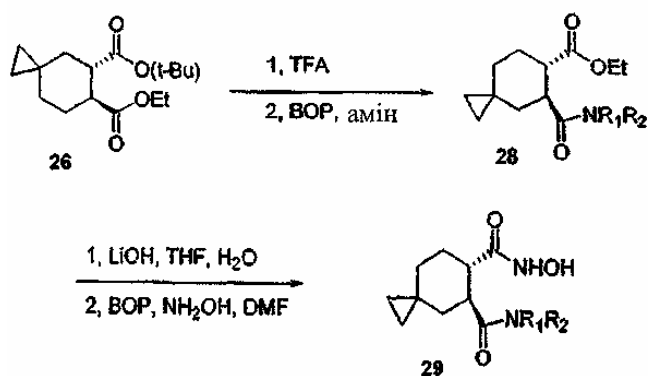
Синтез сполук загальної формули 20 у загальному вигляді представлений на схемі 3 (де R1 і R2 у формулах 20 і 27 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). Реакція Дільса-Альдера сполуки 21 із сполукою 22 дає сполуку 23. TMS ефір гідролізували до відповідного кетону 24. Кетон потім перетворювали в олефін 25. Циклопропанування з використанням способу, аналогічно описаному для схеми 1, давало ключову проміжну сполуку 26. Етиловий ефір безпосередньо перетворювали в амід 27. трет-Бутильну групу сполуки 27 видаляли з одержанням кислоти. Отриману кислоту перетворювали в кінцевий продукт 20, використовуючи стандартні умови синтезу.

Схема 3



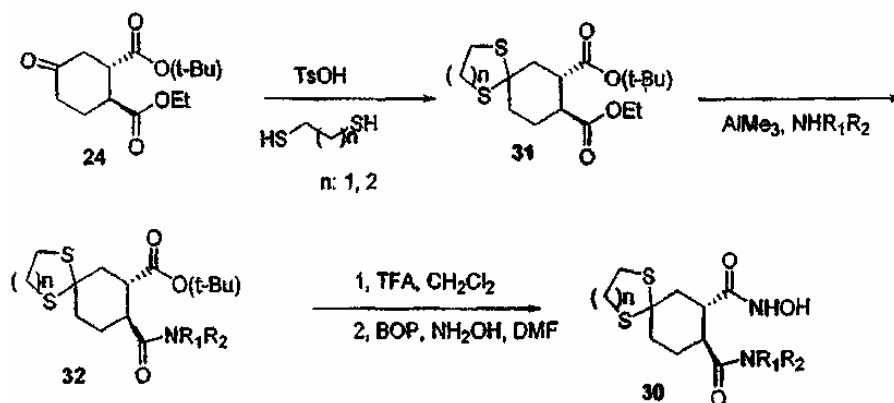
Альтернативно, як показано на схемі 4 (де R_1 і R_2 у формулах 28 і 29 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом), спочатку видаляли трет-бутильну групу сполуки 26 і потім здійснювали звичайне сполучення з одержанням аміду 28. Лужний гідроліз сполуки 28 при кип'ятінні зі зворотним холодильником давав кислоту, цю кислоту потім перетворювали в кінцеву сполуку 29, використовуючи стандартну методику сполучення.

Схема 4



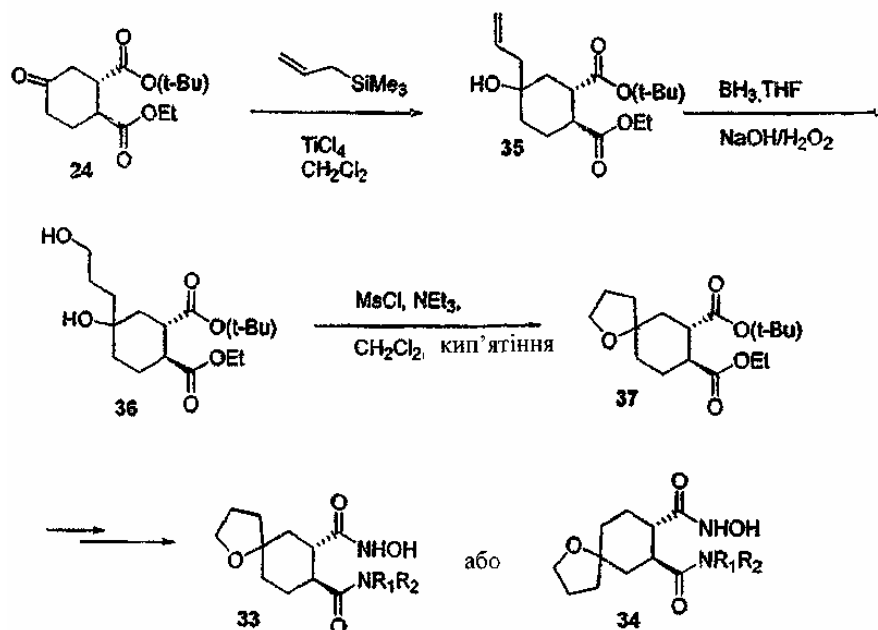
Сполуки загальної формули 30 можна одержати, використовуючи процедуру, у загальному вигляді представлену на схемі 5 (де R_1 і R_2 у формулах 30 і 32 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). Кетон 24 перетворювали у відповідний дитіокеталь 31. Групу етилового ефіру гідролізували до кислоти з наступним сполученням з аміном з одержанням аміду 32. Слідуючи методиці, аналогічно до описаної для схеми 3, сполуку 32 перетворювали в кінцеву сполуку 30.

Схема 5



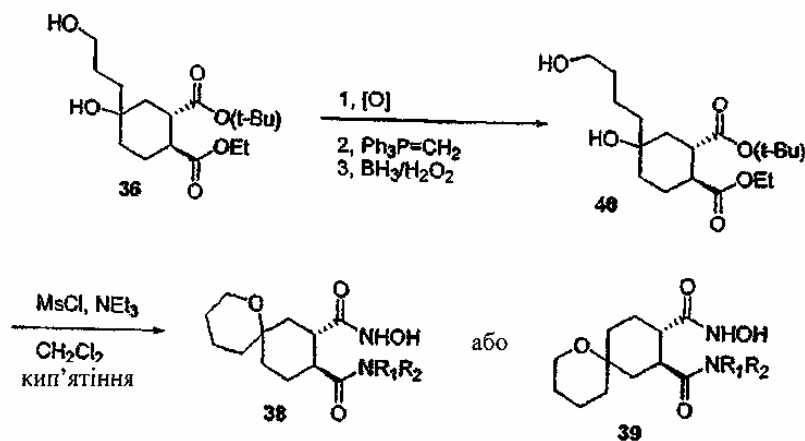
Ряд сполук формул 33 і 34 можна одержати, дотримуючись способу синтезу, у загальному вигляді представленому на схемі 6 (де R₁ і R₂ у формулах 33 і 34 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). Кетон 24 обробляли алілтриметилсиланом у присутності TiCl₄ з одержанням сполуки 35. Гідроборування з наступним окислюванням давали первинний спирт 36. Первинний спирт активували і піддавали циклізації до відповідного тетрагідрофурану 37. Перетворення сполуки 37 в амід і в кінцеву гідроксамову кислоту 33 або 34 здійснювали таким же способом, як описано вище.

Схема 6



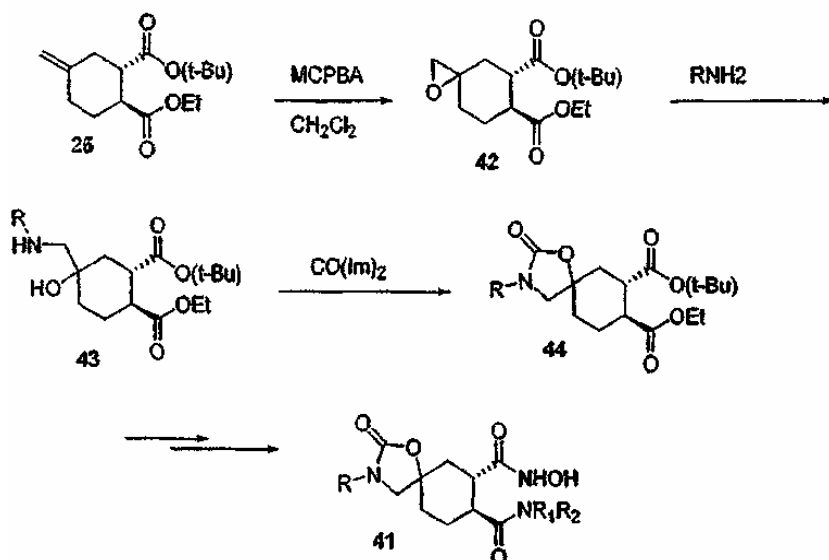
Ряд сполук формули 38 або 39 одержували, послідовно здійснюючи реакції, у загальному вигляді представлені на схемі 7 (де R₁ і R₂ у формулах 38 і 39 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). Первинний спирт 36 окисляли і перетворювали в олефін. Гідроборування та окислювання давали діол 40. Циклізація, послідовно здійснювана, як описано вище, давала сполуки 38 або 39.

Схема 7



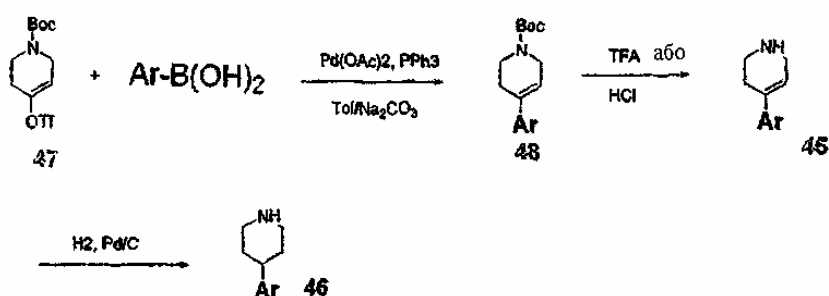
Ряд сполук формули 41 одержували відповідно до схеми, у загальному вигляді представленої на схемі 8 (де R_1 і R_2 у формулі 41 відповідають прийнятним замісникам, що забезпечують сполуки за даним винаходом). Олефін обробляли MCPBA з одержанням епоксиду 42. Епоксид обробляли аміном з одержанням продукту 43 з відкриттям кільця. Аміноспирт потім піддавали циклізації до спірокарбамату 44. Перетворення сполуки 44 в амід і кінцеву гідроксамову кислоту 41 здійснювали таким же способом, як описано вище.

Схема 8



Ряд сполук 4-арил-1,2,3,6-тетрагідропіридину формули 45 і 4-арилпіперидину формули 46 можна одержати відповідно до схеми 9. Наприклад, каталізоване паладієм сполучення Сузуки трет-бутилового ефіру 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти 47 з арилбороновою кислотою може дати сполуку формули 48, при використанні стандартних методик [наприклад, Y. Deng, L. Gong, A. Mi, H. Liu, Y. Jiang, *Synthesis*, 2003, 337-339]. Захисну групу Boc видаляли обробкою відповідного аміну за допомогою TFA або HCl. З використанням стандартного способу гідрування, 4-арил-1,2,3,6-тетрагідропіридин може бути перетворений у відповідний 4-арилпіперидин.

Схема 9



Винахід проілюстрований наступними прикладами, що не призначені для якого-небудь його обмеження. Приклади

Реагенти і розчинники, використовувані як описано нижче, можна одержати з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Результати мас-спектрометрії представлені у вигляді відношення маси до заряду, з наступною вказівкою відносного вмісту кожного іона (у дужках). У таблицях окреме значення m/e зазначене для $M+H$ (або, як зазначено, $M-H$) іону, що містить найбільш розповсюджені атомні ізотопи. Структури ізотопів у всіх випадках відповідають очікуваним формулам.

Приклад 1

(6S,7S)-N-гідроксі-5-метил-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Стадія 1a. Одержання BnNH-L-Asp (O^tбутил)-OBn

До суміші H-L-Asp(O^tбутил)-OH (22г, 106ммоль) і бензилброміду (35г, 205ммоль) у толуолі (600мл) додавали DBU (33г, 217ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали хроматографією Combiflash (гексан і етилацетат: градієнт від 0 до 10% протягом 12хв.) з одержанням 12,1г (30,9%) бажаного продукту BnNH-L-Asp (O^tбутил)-OBn. MS (ESI): 370,3 ($M+H^+$).

Стадія 1b. Одержання 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(хлорметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату

Суміш BnNH-L-Asp(O^tбутил)-OBn зі стадії 1a (12,1г, 32,6ммоль), K₂CO₃ (14г, 3екв.), NaI (3,0г, 20ммоль) і 1-хлор-2-хлорметил-1-пропену (5,1г, 40,8ммоль) у MeCN (150мл) перемішували при 81°C протягом 16 годин. Після охолодження суміш фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали хроматографією Combiflash (гексан і етилацетат: градієнт від 0 до 8% протягом 12хв.) з одержанням (8,7г) 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(хлорметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату, MS (ESI): 458,3/460,3 ($M+H^+$).

Стадія 1c. Одержання 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(йодметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату

Суміш 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(хлорметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату зі стадії 1b (8,7г) і NaI (8,0г) в ацетоні (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок обробляли метиленхлоридом і фільтрували через шар силікагелю з одержанням 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(йодметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату (9,2г). MS (ESI): 550,2 ($M+H^+$).

Стадія 1d. Одержання 2-бензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-1-бензил-5-метилєнпіперидин-2,3-дикарбоксилату

До охолодженого (-78°C) розчину 1-бензил-4-трет-бутил-(2S)-2-{бензил[2-(йодметил)проп-2-ен-1-іл]аміно}сукцинату зі стадії 1c (9,2г) у ТГФ (50мл) додавали по краплях LiHMDS (1,0М у ТГФ, 20,2мл) при -78°C протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і потім давали нагрітись до -30°C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили 10% лимонною кислотою (10мл) і розбавляли насиченим розчином солі (100мл). Суміш екстрагували етилацетатом (4x75мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією Combiflash (гексан і етилацетат: градієнт від 0 до 5% протягом 12хв.) з одержанням бажаного 2-бензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-1-бензил-5-метилєнпіперидин-2,3-дикарбоксилату (3,45г). MS (ESI): 422,3 ($M+H^+$).

Стадія 1e. Одержання 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-метилєнпіперидин-1,2,3-трикарбоксилату

Суміш 2-бензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-1-бензил-5-метилєнпіперидин-2,3-дикарбоксилату зі стадії 1d (2,3г) і бензилхлорформіату (3мл) перемішували при 65°C протягом 28 годин. Надлишок бензилхлорформіату видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією Combiflash (гексан і етилацетат: градієнт від 0 до 10% протягом 12хв.) з одержанням бажаного 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-метилєнпіперидин-1,2,3-трикарбоксилату (1,40г). MS (ESI): 488,1 ($M+Na^+$); 366,1 ($M+H^+-COO(t-Bu)$).

Стадія 1f. Одержання 5,6-добензил-7-трет-бутил-(6S,7S)-5-азаспіро[2,5]октан-5,6,7-трикарбоксилату

Розчин Diazald (5,0г) в етиловому ефірі (50мл) додавали по краплях до суміші KOH (2,65г), ді(етилєн)етилового ефіру (5мл), води (4мл) і етилового ефіру (5мл) при 60°C. Діазометан, що утворився, відразу ж відганяли в реакційну колбу, яка містила суміш 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-метилєнпіперидин-1,2,3-трикарбоксилату зі стадії 1e (4,0г) і ацетату паладію (II) (50мг) в етиловому ефірі (30мл), при -20°C. Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Суміш фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією Combiflash з одержанням 5,6-добензил-7-трет-бутил-(6S,7S)-5-азаспіро[2,5]октан-5,6,7-трикарбоксилату (3,86г). MS (ESI): 502,3 ($M+Na^+$); 380,3 ($M+H^+-COO(t-Bu)$).

Стадія 1g. Одержання (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти

5,6-добензил-7-трет-бутил-(6S,7S)-5-азаспіро[2,5]октан-5,6,7-трикарбоксилат (2,0г) гідрували в метанолі (100мл) з 5% Pd-BaSO₄ (750мг) в атмосфері водню (балон з воднем) при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували. Залишок сушили при зниженому тиску з одержанням (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти (1,06г). MS (ESI): 256,1 ($M+H^+$); 200,1 ($M+H^+-трет-Bu$).

Стадія 1h. Одержання Bn₂N-L-Asp (O^tбутил)-OBn

До суспензії β-трет-бутилового ефіру L-аспарагінової кислоти (12,5г, 66ммоль) у DMF (100мл) і DMSO (25мл) додавали бензилбромід (39,5мл, 236ммоль) і потім K₂CO₃ (27,5г, 198ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури солі фільтрували і фільтрат зменшували до невеликого обсягу розпарюванням при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200мл) і отриманий розчин три рази екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний розчин промивали три рази насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елюєнт 10% EtOAc/гексан, з одержанням 25,1г Bn₂N-L-Asp-(O^tбутил)-OBn (83%). MS (ESI): 460,1 ($M+H^+$).

Стадія 1i. Одержання 4-бензил-1-трет-бутил-(3S)-2-аліл-3-(добензиламіно)сукцинату

До розчину Bn₂N-L-Asp-(O^tбутил)-OBn зі стадії 1h (9,7г, 21,1ммоль) у безводному ТГФ (100мл) при -78°C додавали 0,5М розчин KHMDS у толуолі (50,7ммоль). Після перемішування при -78°C протягом однієї години додавали алілідодид (2,9мл, 31,7ммоль). Температуру підвищували до -30°C і перемішування продовжували при цій температурі приблизно протягом 4 годин. Реакцію гасили 10% розчином лимонної кислоти і потім розбавляли невеликою кількістю насиченого розчину солі. Отриманий розчин три рази

екстрагували AcOEt. Об'єднаний розчин промивали три рази насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елюент 20% EtOAc/гексан, з одержанням суміші цис- і анти-продукту 4-бензил-1-трет-бутил-(3S)-2-аліл-3-(добензиламіно)сукцинату (8,1г, 77%). MS (ESI): 500,1 (M+H⁺).

Стадія 1j: Одержання 1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)сукцинату

До суспензії суміші цис- і анти-продукту 4-бензил-1-трет-бутил-(3S)-2-аліл-3-(добензиламіно)сукцинату зі стадії 1i (3г, 6,0 ммоль) в ацетоні і воді (10мл, 1:1 об./об.) при 0°C додавали NMO (0,774г, 6,61ммоль). Суспензію перемішували при 0°C протягом однієї години, потім додавали розчин OsO₄ (4%) у воді (0,15мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суспензії додавали гідросульфід натрію (90мг) і перемішували близько 1 години. Реакційну суспензію фільтрували через целіт. Фільтрат три рази екстрагували EtOAc і об'єднаний органічний розчин промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елюент 50% EtOAc/гексан, з одержанням бажаного 1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)сукцинату (1,78г, 56%). MS (ESI): 534,2 (M+H⁺).

Стадія 1k: Одержання 1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-{2-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)окси]пропіл}сукцинату

1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)сукцинат зі стадії 1j (2,917г, 5,47ммоль) розчиняли в піридині (10мл), охолоджували до 0°C і додавали MsCl (0,444мл, 5,74ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 4 годин і розбавляли 10% лимонною кислотою. Реакційну суміш три рази екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний розчин промивали три рази 10% лимонною кислотою, потім насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували, залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елюент 50% EtOAc/гексан, з одержанням 1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-{2-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)окси]пропіл}сукцинату (2,696г, 81%). MS (ESI): 612,1 (M+H⁺).

Стадія 1l. Одержання (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-5-гідроксипіперидин-2-карбонової кислоти

До розчину 1-бензил-4-трет-бутил-(2S,3S)-2-(добензиламіно)-3-{2-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)окси]пропіл}сукцинату зі стадії 1k (5,02г, 8,2ммоль) у метанолі (40мл) додавали Pd-Black і 1М розчин HCl (4мл). Суміш гідрували в атмосфері H₂ при тиску 50ф/кв. дюйм протягом ночі. Каталізатор відфільтровували і розчин концентрували досуха. Залишок розчиняли в етанолі і додавали триетиламін (2мл). Розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом трьох годин і потім концентрували досуха з одержанням неочищеної сполуки (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-5-гідроксипіперидин-2-карбонової кислоти, цю сполуку безпосередньо використовували на наступній стадії. MS (ESI): 189,9 (M+H⁺-t-Bu); 246,0 (M+H⁺); 268,0 (M+Na⁺).

Стадія 1m. Одержання 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-гідроксипіперидин-1,2,3-трикарбоксилату

До розчину (2S,3S)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-5-гідроксипіперидин-2-карбонової кислоти (2,02г, неочищений продукт із попередньої стадії 1l) у DMF додавали N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (3,08г, 12,36ммоль) і потім NMM (2,71мл, 24,7ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин підкисляли до pH=1 за допомогою 1М HCl, екстрагували EtOAc і органічну фазу промивали три рази насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елююючий розчинник 10% MeOH/CH₂Cl₂, з одержанням неочищеної суміші (2,17г, 70%). MS (ESI): 280,0 (M+H⁺-COO(t-Bu)); 402,0 (M+Na⁺).

До зазначеної вище речовини (1,28г, 3,38ммоль) у бензолі (15мл) додавали бензилбромід (0,68мл, 5,75ммоль) і потім DBU (1,01мл, 6,76ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали EtOAc. Розчин промивали три рази 10% лимонною кислотою, потім насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи як елююючий розчинник 40% EtOAc/гексан, з одержанням 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-гідроксипіперидин-1,2,3-трикарбоксилату (0,96г, 61%). MS (ESI): 370,0 (M+H⁺-COO(t-Bu)); 492,0 (M+Na⁺).

Стадія 1n. Одержання 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-оксопіперидин-1,2,3-трикарбоксилату

До охолодженого розчину оксалілхлориду (315мг) у метиленхлориді (2,5мл) додавали по краплях розчин DMSO (0,30мл) у метиленхлориді (3,0мл) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 30хв., додавали по краплях 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-гідроксипіперидин-1,2,3-трикарбоксилат зі стадії 1n (900мг) у метиленхлориді (4мл). Суміш перемішували при температурі -78°C до -60°C протягом 1 години. Додавали триетиламін (620мг) у метиленхлориді (2,5мл). Суміші давали нагрітиса до кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом (75мл) і промивали насиченим розчином солі (2x25мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем з одержанням 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-оксопіперидин-1,2,3-трикарбоксилату (570мг). MS (ESI): 490,3 (M+Na⁺); 368,2 (M+H⁺-COO(t-Bu)).

Стадія 1o. Одержання 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-метиленпіперидин-1,2,3-трикарбоксилату

До розчину 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-оксопіперидин-1,2,3-трикарбоксилату зі стадії 1n (850мг) у толуолі (10мл) додавали по краплях розчин Ph₃P=CH₂ (0,25М в толуолі/ТГФ (3:1), 9,1мл) при -10°C. Суміш перемішували і давали нагрітиса до кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом (75мл) і промивали насиченим розчином солі (3x25мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем з одержанням 1,2-добензил-3-трет-бутил-(2S,3S)-5-метиленпіперидин-1,2,3-трикарбоксилату (546 мг). MS (ESI): 488,1 (M+Na⁺); 366,1 (M+H⁺-COO(t-Bu)).

Стадія 1р. Одержання трет-бутил-(6S,7S)-5-метил-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату

Суміш (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти зі стадії 1g (25мг), BOP (45мг), 1-(3-метилфеніл)піперазину (176мг) і діізопропілетиламіну (70мкл) у DMF (500мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали розчин формальдегіду (0,5М в ТГФ/MeCN (1:1), 600мкл) і потім NaBH(OAc)₃ (0,25М в ТГФ/MeCN (1:1), 1000мкл). Отриману суміш перемішували протягом ночі. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті

(5мл). Розчин промивали розчином NaHCO_3 (7,5%, 3x1мл). Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 1q. Одержання (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксаміду

Неочищений продукт зі стадії 1р розчиняли в метиленхлориді (3мл). До отриманого розчину додавали TFA (3мл) і потім воду (0,15мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DMF (200мкл). До розчину додавали BOP (45мг) і гідроксиламін (21мг). Суміш доводили до pH 9 за допомогою діізопропілетиламіну (~80мл), перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім відразу піддавали очищенню методом УФ-ВЕРХ з одержанням кінцевого продукту - (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксаміду. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=387,1$.

Приклад 2

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=373,2$.

Приклад 3

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=441$.

Приклад 4

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=387,1$.

Приклад 5

(6S,7S)-6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=407,1$.

Приклад 6

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=432,0$.

Приклад 7

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=372,2$.

Приклад 8

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=388$.

Приклад 9

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=370,0$.

Приклад 11

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(хінолін-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=424,3$.

Приклад 12

(6S,7S)-6-[[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=441$.

Приклад 13

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(хінолін-4-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=424,3$.

Приклад 14

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилхінолін-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=438,4$.

Приклад 15

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-фенілетил)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=401,3$.

Приклад 16
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=373,3.

Приклад 17
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=418,3.

Приклад 18
(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=403.

Приклад 19
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(4-феноксипіперидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=388,3.

Приклад 20
(6S,7S)-6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=344,3.

Приклад 21
(6S,7S)-6-(4,7-дигідротієно[2,3-с]піридин-6(5H)-ілкарбоніл)-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=350,2.

Приклад 22
(6S,7S)-6-[(3-бензилпіролідин-1-іл)карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=372,3.

Приклад 23
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=374,2.

Приклад 24
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-піридин-4-ілметил)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=401,3.

Приклад 25
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-([4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=442,3.

Приклад 26
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-([4-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=442,3.

Приклад 27
(6S,7S)-6-(1,4'-біпіперидин-1'-ілкарбоніл)-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=379,3.

Приклад 28
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(піридин-2-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=388,3.

Приклад 29
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=388,3.

Приклад 30
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(піридин-3-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=388,3.

Приклад 31
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Стадія 1. Одержання 4-(2-метилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

До розчину трет-бутил-4-[[[(трифторметил)сульфоніл]окси]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (500мг, 1,51ммоль), Na₂CO₃ (2,1мл, 2,0М), LiCl (188мг) і Pd(PPh₃)₄ (12мг) додавали 2-метилфенілборонову кислоту. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,0 годин і охолоджували до кімнатної температури. Розчин екстрагували етилацетатом, промивали 2н розчином Na₂CO₃ і NH₄OH і насиченим розчином солі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з одержанням 370мг чистої сполуки.

Зазначену вище речовину розчиняли в 4,5мл CH₂Cl₂ і 0,5мл H₂O і потім додавали 5мл TFA. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Суміш потім концентрували з одержанням відповідної речовини.

Стадія 2. Одержання (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксаміду

1,4-(2-метилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин піддавали реакції сполучення з (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбоною кислотою, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, з одержанням бажаного (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксаміду MS(ESI): (M+H)⁺=384,1.

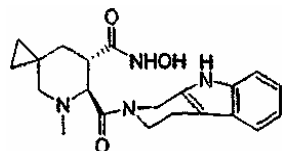
Приклад 32

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=373,1.

Приклад 33

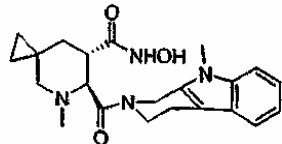
(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-(1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-ілкарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=383,0.

Приклад 34

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(9-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=396,9.

Приклад 35

(6S,7S)-6-[[4-(2-фторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=388,0.

Приклад 36

(6S,7S)-6-[[4-(2-хлорфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=404,0.

Приклад 37

(6S,7S)-6-[[4-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=415,1.

Приклад 38

(6S,7S)-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=356.

Приклад 39

(6S,7S)-6-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=418,0.

Приклад 40

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-N(6),5-диметил-N(6)-(3-фенілпропіл)-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=360,1.

Приклад 41

(6S,7S)-N(7)-гідроксі-N(6)-ізобутил-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=284,0.

Приклад 42

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[4-(2-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=418,0.

Приклад 43

(6S,7S)-N(7)-гідроксі-N(6)-ізобутил-N(6),5-диметил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=298,0.

Приклад 44

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-5-метил-N(6)-(2-феноксіетил)-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=348,0.

Приклад 45

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-N(6)-[2-(4-метоксифеніл)етил]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=362,0.

Приклад 46

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-5-метил-N(6)-(4-фенілбутил)-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=360,0.

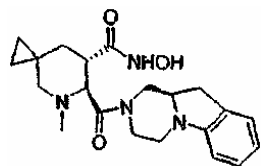
Приклад 47

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-5-метил-N(6)-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=353,0.

Приклад 48

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(10aR)-3,4,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-2(1H)-ілкарбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Стадія 1. Одержання метил {[2(2R)-2,3-дигідро-1H-індол-2-ілкарбоніл]аміно}ацетату

До розчину (2R)-індолін-2-карбонової кислоти (1г, 5,64ммоль) і HCl-солі метилового ефіру амінооцтової кислоти (710мг, 5,64ммоль) і BOP (2,75г, 1,1екв.) у 15мл DMF додавали 2,95мл основи Ханіга. Суміш перемішували протягом ночі. Суміш розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃, екстрагували три рази EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі. Органічний розчин сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням бажаного метил {[2(2R)-2,3-дигідро-1H-індол-2-ілкарбоніл]аміно}ацетату. Цю речовину використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання (10a)-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індолу

Метил {[2(2R)-2,3-дигідро-1H-індол-2-ілкарбоніл]аміно}ацетат (390мг) змішували з 100мг NaOMe у 5мл етанолу. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією з одержанням бажаного (10a)-2,3,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-1,4-ону.

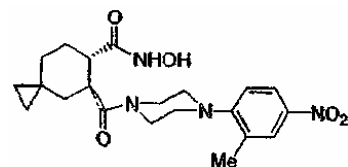
До розчину (10a)-2,3,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-1,4-діону (200мг, 0,99ммоль) у 5мл ТГФ додавали LAH. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. У результаті стандартної обробки одержували 170мг чистого (10a)-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індолу.

Стадія 3.

Використовуючи методику, описану в прикладі 1, (10a)-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол перетворювали в бажаний (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(10a)-3,4,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-2(1H)-ілкарбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід. MS(ESI): (M+H)⁺=385,0.

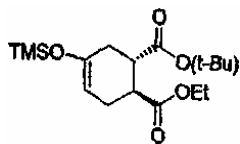
Приклад 49

(5,6-транс)-N-гідрокси-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксамід



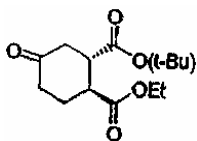
Стадія 1. Одержання 2-трет-бутил-1-етил-(1,2-транс)-4-[(триметилсиліл)окси]циклогекс-4-ен-1,2-

дикарбоксилату



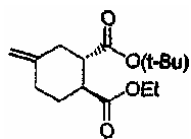
При -20°C 0,4М розчин у толуолі біс(2,6-ди-трет-бутил-4-метилфеноксид)метилалюмінію (MAD) (50мл, 20ммоль) повільно при перемішуванні додавали до розчинника метиленхлориду (15мл). При цій температурі до розчину MAD повільно при перемішуванні додавали розчин трет-бутилетилфумарату (3,60г, 18ммоль) у метиленхлориді (4мл). При -20°C до реакційної суміші повільно додавали розчин 2-триметилсилілокси-1,3-бутадієну (2,56г, 18ммоль) у метиленхлориді (4мл). Реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 70 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином лимонної кислоти і розбавляли метиленхлоридом. Осаджувалася деяка кількість нерозчинної речовини, які відфільтровували. Після розділення водний шар екстрагували метиленхлоридом (x2). Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією, одержували 4,12г чистого продукту. Фільтрат знову очищали колонковою хроматографією. Одержували ще 0,56г чистого продукту. І виділяли 0,78г вихідної речовини - трет-бутилетилфумарату. Вихід: 97%.

Стадія 2. Одержання 2-трет-бутил-1-етил-(1,2-транс)-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилату



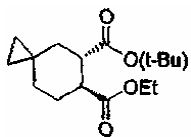
2-трет-Бутил-1-етил-(1,2-транс)-4-[(триметилсиліл)окси]циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилат зі стадії 1 (0,72г, 2,1ммоль) розчиняли в метанолі (10мл). До отриманого розчину додавали насичений розчин лимонної кислоти (1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Метанол видаляли на роторному випарнику. Отриманий залишок поглинали в етилацетат і промивали водою (x1), насиченим розчином солі (x1), сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням продукту з кількісним виходом.

Стадія 3. Одержання 2-трет-бутил-1-етил-(1,2)-4-метиленциклогексан-1,2-дикарбоксилату



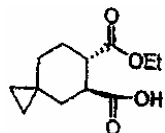
До суміші броміду метилтрифенілфосфонію (0,87г, 2,4ммоль) у толуолі (6мл) і ТГФ (2мл) додавали 1М розчин NaHMDS (2,4мл, 2,4ммоль) у ТГФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Отриману суміш повільно при перемішуванні додавали до попередньо охолодженого (-10°C) розчину 2-трет-бутил-1-етил-(1,2-транс)-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилату зі стадії 2 (0,57г, 2,1ммоль) у толуолі (8мл). По завершенні додавання реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 10 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 1,5 години. ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою (x1); насиченим розчином солі (x2); сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищали флеш-хроматографією. Одержували 0,56г 2-трет-бутил-1-етил-(1,2)-4-метиленциклогексан-1,2-дикарбоксилату. Вихід: 99%.

Стадія 4. Одержання 5-трет-бутил-6-етил-(5,6-транс)-спіро[2,5]октан-5,6-дикарбоксилату



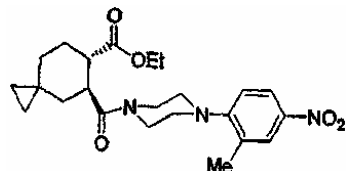
До розчину KOH (5г) у воді (8мл), ді(етилєнглїколь)етиловому ефірі (24мл) і етиловому ефірі (25мл) у колбі А додавали трьома порціями 3г діазальду (diazald). Після додавання першої порції діазальду колбу вміщували на попередньо нагріту (при 60°C) масляну баню для відгону CH_2N_2 , який утворився, за допомогою простого ефіру в іншу колбу (В), попередньо охолоджену до близько -15°C та яка містить 2-трет-бутил-1-етил-(1,2)-4-метиленциклогексан-і,2-дикарбоксилат зі стадії 3 (500мг) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (80мг) в ефірі (15мл). Через 5 хвилин масляну баню для колби А видаляли. Потім додавали другу порцію діазальду і описану вище процедуру повторювали двічі. По завершенні відгону CH_2N_2 ефіром у колбу В охолодну баню для колби В видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім фільтрували через силікагель, промивали етилацетатом і потім метиленхлоридом. Фільтрат концентрували. Отриманий залишок обробляли ще три рази, використовуючи описані вище процедури. У результаті звичайної обробки одержували 5-трет-бутил-6-етил-(5,6-транс)стро[2,5]октан-5,6-дикарбоксилат (вихід 80%).

Стадія 5. Одержання (5,6-транс)-6-(етоксикарбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти



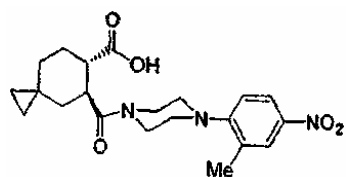
5-трет-бутил-6-етил-(5,6-транс)-спіро[2,5]октан-5,6-дикарбоксилат (150мг, 0,53ммоль) розчиняли в розчині метиленхлорид (2мл)-ТРА (2мл) і води (0,1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Реакційну суміш концентрували з одержанням продукту (5,6-транс)-6-(етоксикарбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбонової кислоти з кількісним виходом.

Стадія 6. Одержання етил-(5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксилату



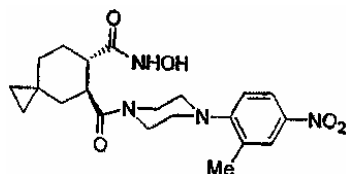
(5,6-транс)-6-(етоксикарбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбонову кислоту зі стадії 5 (27,4мг, 0,12ммоль) і 1-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин (29,4мг, 0,13ммоль) розчиняли в DMF (1мл). До отриманого розчину додавали реагент BOP (56,3мг, 0,127ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин до суміші додавали DIEA. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили насиченим розчином лимонної кислоти. Отриманий продукт екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою (x1), насиченим розчином солі (x1); сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням етил-(5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксилату.

Стадія 7. Одержання (5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти



Етил-(5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксилат, отриманий на стадії 6, змішували в суміші ТГФ (2мл)-вода (0,4мл) і LiOH·H₂O (200мг) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 36 годин. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином лимонної кислоти та екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані екстракти промивали лимонною кислотою (x1), насиченим розчином солі (x1) і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням (5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти.

Стадія 8. Одержання (5,6-транс)-N-гідрокси-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксаміду



До розчину (5,6-транс)-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти, отриманої на стадії 7, і HCl-солі гідроксиламіну (30мг, 4,3ммоль) у 1мл DMF додавали агент сполучення BOP (56,3мг, 0,13ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин до суміші додавали DIEA. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і реакцію відслідковували методом ВЕРХ. Кінцевий бажаний продукт очищали методом УФ-ВЕРХ з одержанням 25,6мг (5,6-транс)-N-гідрокси-5-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксаміду з виходом 50%, від трьох стадій. MS(ESI): (M+H)⁺=417,2.

Приклад 50

(5,6-транс)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-5-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 49. MS(ESI): (M+H)⁺=372,2.

Приклад 51

(5,6-транс)-N-гідрокси-5-[[4-(феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 49. MS(ESI): (M+H)⁺=355.

Приклад 52

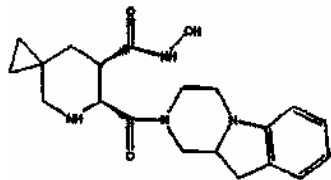
(5,6-транс)-N-гідрокси-5-[[4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]спіро[2,5]октан-6-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 49.
MS(ESI): (M+H)⁺=372,0.

Приклад 53

(5,6-транс)-N-гідрокси-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]спіро[2,5]октан-5-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 49.
MS(ESI): (M+H)⁺=355.

Приклад 54

(6S,7S)-N-гідрокси-6-(3,4,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-2(1H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 48.
MS(ESI): (M+H)⁺=371,2.

Приклад 55

(6S,7S)-6-(1,2,4,4a,5,6-гексагідро-3H-піразино[1,2-a]хінолін-3-іл)карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 48.
MS(ESI): (M+H)⁺=399,4.

Приклад 56

Метил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=414,0.

Приклад 57

Бензил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=490,0.

Приклад 58

(6S,7S)-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=434,0.

Приклад 59

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-(3-метоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=402,4.

Приклад 60

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[3-(2-фенілетил)піролідін-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=386,0.

Приклад 61

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=402,4.

Приклад 62

(6S,7S)-6-[[4-[3-(амінокарбоніл)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=398,9.

Приклад 63

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=402,4.

Приклад 64

(6S,7S)-6-[[4-(3-фтор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=391,3.

Приклад 65

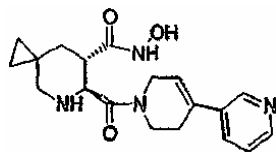
(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(2-метил-3-нітрофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-

карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=418,3.

Приклад 66

(6S,7S)-6-(3',6'-дигідро-3,4'-бипіридин-1'(2'H)-іл)карбоніл)-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=357,4.

Приклад 67

(6S,7S)-N(7)-гідрокси-N(6)-(4-метоксифеніл)-N(6)-метил-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=334.

Приклад 68

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=403,0.

Приклад 69

(6S,7S)-6-[[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=407,3.

Приклад 70

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(феніл-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=373.

Приклад 71

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-метил-4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=387.

Приклад 72

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=388,4.

Приклад 73

(5S,6S)-N-гідрокси-6-[(3-фенілпіролідин-1-іл)карбоніл]спіро[2,5]октан-5-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=343,3.

Приклад 74

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(ізобутирилпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=353.

Приклад 75

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методику, аналогічно описану у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=395.

Приклад 76

(6S,7S)-N(7)-Гідрокси-5-метил-N(6)-[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Стадія 1. Одержання 4-(2-метилхінолін-4-іл)метокси)феніламіну

До суміші 2-метилхіноліну (43,0г, 0,3 моль), заліза (5,04г, 0,09 моль), FeSO₄·7H₂O (25,0г, 0,09 моль) у метанолі (400мл) і воді (200мл) додавали сірчану кислоту (конц., 16,0мл, 0,3моль) при 0°C і потім повільно додавали H₂O₂ (160мл) при 0°C. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчин розбавляли водою, підлогували гідроксидом амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували. У результаті перекристалізації із суміші етиловий ефір/гексан одержували (2-метилхінолін-4-іл)метанол (12,0г). ESI (M+H)⁺ 173,9.

(2-метилхінолін-4-іл)метанол (7,0г) розчиняли в хлороформі (150мл) і охолоджували до 0°C, при цій температурі повільно додавали тіонілхлорид (15,0мл) і потім реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Розчинник видаляли і залишок розтирали в суміші етилацетат/етиловий ефір з одержанням сполуки 4-хлорметил-2-метилхіноліну у вигляді солі HCl (9,0г). ESI (M+H)⁺ 191,9.

Суміш 4-хлорметил-2-метилхіноліну (6,84г, 30,0ммоль), трет-бутилового ефіру (4-гідроксифеніл)карбамінової кислоти (6,24г, 30,0ммоль), Cs₂CO₃ (20,0г, 60,0ммоль) і H-Bu₄NI (11,1г,

30,0ммоль) у DMSO (150мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Суміш потім охолоджували, занурювали в холодну воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. У результаті хроматографії з використанням $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ одержували трет-бутиловий ефір [4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)феніл]карбаїмінової кислоти (8,0г). ESI (M+H)⁺ 365,3.

До розчину трет-бутилового ефіру [4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)феніл]карбаїмінової кислоти (1,5г) у етилацетаті (5мл) додавали 4н розчин HCl у діоксані (20мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали етиловий ефір, осад відфільтровували і промивали етиловим ефіром з одержанням 4-(2-метилхінолін-4-ілметокси)феніламіну у вигляді солі HCl (1,3г). ESI (M+H)⁺ 265,0.

Стадія 2. Одержання трет-бутил-(6S,7S)-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату

4-(2-Метилхінолін-4-ілметокси)феніламін, у вигляді солі HCl (94,0мг, 0,28ммоль), і (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонову кислоту (70,0мг, 0,27ммоль) розчиняли в DMF (2,0мл). До отриманого розчину додавали BOP (143,0мг, 0,32ммоль) і потім охолоджували до 0°C. До отриманої суміші додавали діізопропілетиламін (0,175мл, 1,0ммоль) при 0°C і потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли водою, екстрагували етилацетатом, об'єднаний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Неочищений трет-бутил-(6S,7S)-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилат (140мг) використовували на наступній стадії без очищення. ESI (M+H)⁺ 502,4.

Стадія 3. Одержання трет-бутил-(6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату

До розчину трет-бутил-(6S,7S)-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату (140мг, 0,27ммоль) у метанолі (3,0мл) додавали формальдегід (37% розчин у воді, 0,5мл) і триацетоксиборгидрид натрію (0,25г, 1,2ммоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі. Сушили і концентрували. трет-бутил-(6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилат (105,0мг) одержували в результаті очищення колонковою хроматографією, використовуючи CH_2Cl_2 /метанол (10%). ESI (M+H)⁺ 516,5.

Стадія 4. Одержання (6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти

До розчину трет-бутил-(6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату (105,0мг) у CH_2Cl_2 (1,0мл) додавали TFA (1,0мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник видаляли з одержанням (6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти (140мг) у вигляді солі TFA. ESI (M+H)⁺ 460,3.

Стадія 5. Одержання (6S,7S)-N(7)-гідрокси-5-метил-N(6)-{4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл}-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксаміду

До розчину (6S,7S)-5-метил-6-[[4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл]аміно]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбонової кислоти (140мг, 0,20ммоль) у DMF (1,0мл) при 0°C додавали BOP (120,0мг, 0,24ммоль) і потім гідрохлорид гідроксиламіну (28,0мг, 0,40ммоль). Потім до отриманої суміші при 0°C додавали 4-метилморфолін (0,07мл, 0,70ммоль) і перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Отриманий продукт (70мг) очищали препаративною ВЕРХ. ESI (M+H)⁺ 475,4.

Приклад 77

(6S,7S)-N(7)-Гідрокси-N(6)-{4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніл}-5-азаспіро[2,5]октан-6,7-дикарбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 77. MS(ESI): (M+H)⁺=461,0.

Приклад 78

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=384,0.

Приклад 79

(6S,7S)-N-гідрокси-7-[[4-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=358,0.

Приклад 80

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=358.

Приклад 81

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-фенілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=359,4.

Приклад 82

(6S,7S)-N-гідрокси-6-((4-[3-(метоксиметил)феніл]піперидин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=402.

Приклад 83

Метил-3-[1-((6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]окт-6-ил)карбоніл]піперидин-4-іл]бензоат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=416.

Приклад 84
 (6S,7S)-6-[(3-циклогексилпіролідин-1-іл)карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=350,4.

Приклад 85
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=398,4.

Приклад 86
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідротридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід (10мг) гідрували при тиску 1,0атм. над BaSO₄ у MeOH протягом однієї години з одержанням бажаного продукту, MS (ESI): (M+H)⁺=400,4.

Приклад 87
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(4-пропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=398.

Приклад 88
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(4-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=384,4.

Приклад 89
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86. MS(ESI): (M+H)⁺=386.

Приклад 90
 (6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=398.

Приклад 91
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-ізопропоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=414,4.

Приклад 92
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=370,3.

Приклад 93
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-метилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86. MS(ESI): (M+H)⁺=372,4.

Приклад 94
 (6S,7S)-6-[[4-(4-трет-бутилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=415,4.

Приклад 95
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=360.

Приклад 96
 (6S,7S)-6-[(3-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=371,9.

Приклад 97
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[(5-метокси-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 76. MS(ESI): (M+H)⁺=346,3.

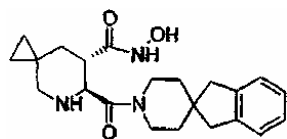
Приклад 98
 (6S,7S)-N-гідрокси-6-[(5-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 76. MS(ESI): (M+H)⁺=487,4.

Приклад 99
 (6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(5-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
 Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 76. MS(ESI): (M+H)⁺=501,4.

Приклад 100
(6S,7S)-6-[[5-(бензилокси)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 76.
MS(ESI): (M+H)⁺=422,3.

Приклад 101
(6S,7S)-6-(1,3-дигідро-1'H-спіро[інден-2,4'-піперидин]-1'-илкарбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=384,4.

Приклад 102
(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(3-ізопропоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=416,4.

Приклад 103
Метил-4-[1-((6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]окт-6-ил)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-3-метилбензоат
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=427,9.

Приклад 104
(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=414,8.

Приклад 105
(6S,7S)-6-[[4-(2-етилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=385,9.

Приклад 106
Метил-4-[1-((6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]окт-6-ил)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-метилбензоат
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=429,9.

Приклад 107
(6S,7S)-6-[[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=412,2.

Приклад 108
(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=412,25.

Приклад 109
(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-(3-фенілпіролідін-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=344,1.

Приклад 110
(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-(3-фенілпіролідін-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=344,1.

Приклад 112
(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-[3-(трифторметил)феніл]піролідін-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=412,1.

Приклад 113
(6S,7S)-6-[[3-(3-хлорфеніл)піролідін-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=378,1.

Приклад 114
(6S,7S)-6-[[3-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=362,1.

Приклад 115
(6S,7S)-6-[[3-(4-фторфеніл)піролідін-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=362,1.

Приклад 116

(6S,7S)-6-([3-(4-хлорфеніл)піролідин-1-іл]карбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=378,1.

Приклад 117

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([3-[4-(трифторметил)феніл]піролідин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=412,1.

Приклад 118

(6S,7S)-6-([3-(4-метоксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=374,1.

Приклад 119

(6S,7S)-6-([3-(4-феноксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=436,2.

Приклад 120

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=386,1.

Приклад 121

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(4-ціано-3-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=395,1.

Приклад 122

(6S,7S)-6-([3-(3-метоксифеніл)піролідин-1-іл]карбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=374,1.

Приклад 123

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([3-(піридин-4-ілпіролідин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=345,2.

Приклад 124

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=384,2.

Приклад 125

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(3-Трифторметоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=440,1.

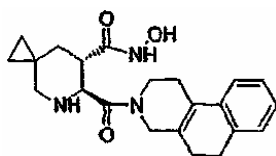
Приклад 126

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([5-(метоксиметил)-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=400.

Приклад 127

(6S,7S)-N-гідроксі-6-(1,4,5,6-тетрагідробензо[f]ізохінолін-3(2H)-ілкарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=381,9.

Приклад 129

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(5-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=400,2.

Приклад 130

(6S,7S)-N-гідроксі-6-([4-(4-метокси-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31. MS(ESI): (M+H)⁺=400,2.

Приклад 131

(6S,7S)-6-[(4-ціано-4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=383,2.

Приклад 132

Етил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M-H)⁻=426,1.

Приклад 133

Пропіл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M-H)⁻=440,2.

Приклад 134

Ізопропіл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M-H)⁻=440,2.

Приклад 135

Ізобутил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M-H)⁻=454,2.

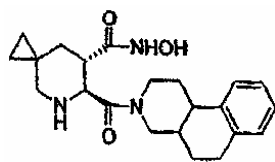
Приклад 136

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[(5-метил-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=370.

Приклад 143

(6S,7S)-6-(1,4,4a,5,6,10b-гексагідробензо[*f*]ізохінолін-3(2H)-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=384,2.

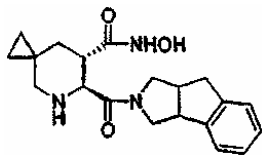
Приклад 144

(6S,7S)-6-[[4-(4-фторфеніл)-3-гідроксіпіперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=392,1.

Приклад 145

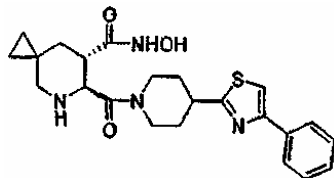
(6S,7S)-N-гідрокси-6-(3,3a,8,8a-тетрагідроіндено[1,2-*c*]пірол-2(1H)-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=356,1.

Приклад 146

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=441,3.

Приклад 147

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(4-трет-бутил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=421,1.

Приклад 148

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(4-метил-4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=372,2.

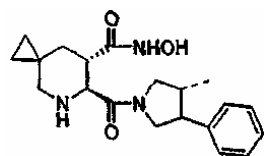
Приклад 149

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(4-етил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=393,1.

Приклад 150

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(транс)-3-метил-4-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=358,2.

Приклад 151

(6S,7S)-6-[[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=377,2.

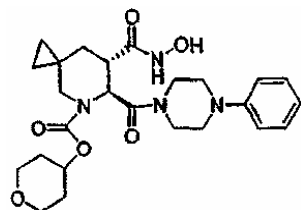
Приклад 152

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=398,1.

Приклад 153

Тетрагідро-2H-піран-4-іл-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат



Стадія 1. Одержання трет-бутил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксилату

До розчину (6S,7S)-7-(ірет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти (160мг, 0,63ммоль) у DMF (1,5мл) додавали 1-фенілпіперазин (112мг, 0,69ммоль) і потім додавали BOP (292мг, 0,66ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали DIEA (204мг, 1,57ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, гасили насиченим розчином K₂HPO₄ і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим розчином соли і сушили над MgSO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували. Неочищена речовина очищали колонковою флеш-хроматографією. Одержували трет-бутил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксилат з кількісним виходом. LC-MS: m/z 400,1 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання (6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбонової кислоти

Зазначений вище продукт - трет-бутил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксилат перемішували в 8мл 50% розчину TFA у метиленхлориді (об./об.) протягом 4 годин. Після видалення розчинника залишок сушили в умовах високого вакууму протягом ночі з одержанням (6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбонової кислоти. LC-MS: m/z 344,1 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання (6S,7S)-N-(бензилокси)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксаміду

Отриману на попередній стадії речовину - (6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбонову кислоту (330мг, 0,96ммоль) розчиняли в DMF (2мл). До отриманого розчину додавали гідрохлорид О-бензилгідроксиаміну (307мг, 1,92ммоль) і потім BOP (510мг, 1,15ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при 0°C додавали DIEA (437мг, 3,36ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім гасили насиченим розчином K₂HPO₄. Отриманий продукт

екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим розчином соли і сушили над MgSO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням бажаного продукту з кількісним виходом.

Стадія 4. Тетрагідро-2Н-піран-4-іл-(6S,7S)-7-(((бензилокси)аміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат

(6S,7S)-N-(бензилокси)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксамід (18,6мг, 0,041ммоль) змішували з 4-нітрофенілтетрагідропіран-4-ілкарбонатом (13,3мг, 0,050ммоль) і DIEA (11,0мг, 0,083ммоль) у ТГФ і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після концентрування неочищена речовина очищали колонковою флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (6,0мг) з кількісним виходом.

Стадія 5. Тетрагідро-2Н-піран-4-іл-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат

Тетрагідро-2Н-піран-4-іл-(6S,7S)-7-(((бензилокси)аміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат (6,0мг, 0,0104ммоль) розчиняли в метанолі (0,3мл) і додавали до отриманої реакційної суміші 2мг 5% Pd/BaSO₄. Суміш перемішували в атмосфері водню (1атм.) протягом 1,5 години. Після фільтрування продукт очищали препаративною УФ-ВЕРХ. Бажані фракції збирали і сушили заморожуванням з одержанням 3,8мг твердої речовини. LC-MS: m/z 487,1 (M+H)⁺; 509,0 (M+Na)⁺.

Приклад 154

Етил-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат

Стадія 1. 7-трет-бутил-5-етил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5,7-дикарбоксилат

Суміш трет-бутил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-карбоксилату, отриманого в прикладі 153 (40мг, 0,10ммоль), етилхлорформіату (13мг, 0,12ммоль) і DIEA (26мг, 0,2ммоль) в ацетонітрилі (0,20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після концентрування залишок очищали колонковою флеш-хроматографією. Одержували 29мг 7-трет-бутил-5-етил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5,7-дикарбоксилату. Вихід: 61%. MS: m/z 472,3 (M+H)⁺.

Стадія 2. (6S,7S)-5-(етоксикарбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-дикарбонова кислота

Отриману на попередній стадії речовину - 7-трет-бутил-5-етил-(6S,7S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-дикарбоксилат перемішували в 2мл 50% розчину TFA у розчині DCM (об./об.) протягом 1,5 годин. Після видалення розчинника залишок сушили в умовах високого вакууму протягом ночі з одержанням бажаного продукту з кількісним виходом. LC-MS: m/z 416,2 (M+H)⁺; 853,4 (2M+Na)⁺.

Стадія 3. Етил-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат

До розчину (6S,7S)-5-(етоксикарбоніл)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)-5-азаспіро(2,5)октан-7-дикарбонової кислоти (30мг, 0,072ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (15мг, 0,217ммоль) і BOP (34мг, 0,076ммоль) у DMF (0,30мл) додавали DIEA (33мг, 0,253ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Кінцевий продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням твердої речовини (14,5мг). Вихід: 37%. MS: m/z 431,2 (M+H)⁺; 883,5 (2M+Na)⁺.

Приклад 155

Метил-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Стадія 1. трет-Бутил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилат 1-фенілпіперазин (124мг, 0,76ммоль) додавали до суміші (6S,7S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-6-карбонової кислоти (180мг, 0,70ммоль) і BOP (320мг, 0,75ммоль) у DMF (4мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім додавали N-метилморфолін (300мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли 5% розчином NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом (3x10мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином соли і сушили над Na₂SO₄. Розчин фільтрували і концентрували з одержанням 248,4мг трет-бутил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату.

Стадія 2. 7-трет-Бутил-5-метил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5,7-дикарбоксилат

Метилхлорформіат (55мл, 700мл) додавали до розчину трет-бутил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксилату (248,4мг, 0,62ммоль) і диізопропілетиламіну (0,70ммоль, 0,125мл) у 5мл ацетонітрилу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли з одержанням залишку, який розчиняли в етиловому ефірі (15мл), промивали водою (3x2мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчин фільтрували і концентрували з одержанням 281мг 7-трет-бутил-5-метил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5,7-дикарбоксилату.

Стадія 3. Метил-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

7-трет-бутил-5-метил-(6S,7S)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5,7-дикарбоксилат (281мг) обробляли 5мл розчину TFA у 5мл дихлорметану і 1,0мл води. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали спільному випарюванню з метанолом (2x3мл) і сушили в умовах високого вакууму.

Зазначений вище залишок розчиняли в DMF (4,0мл) і охолоджували на бані лід-вода. До отриманого розчину додавали RuBOP (320мг), гідрохлорид гідроксиламіну (125мг) і N-метилморфолін (320мл). Через 15 хвилин баню лід-вода видаляли і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш доводили до pH=2 за допомогою TFA. Отриманий розчин очищали методом ВЕРХ з одержанням 126мг бажаного продукту: метил-(6S,7S)-7-((гідроксіаміно)карбоніл)-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилату. MS(ESI): (M+H)⁺=417,1.

Приклад 156

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(4-піразин-2-илпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=361,2.

Приклад 157

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(4-хінолін-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=410,1.

Приклад 158

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=398,2.

Приклад 159

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(3R)-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=358,1.

Приклад 160

Метил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(3R)-3-фенілпіролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=402,1.

Приклад 161

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(3-піридин-3-ілшролідин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=345,1.

Приклад 162

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(3-піридин-2-ілпіролідин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=345,1.

Приклад 163

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=358,2.

Приклад 164

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(3-фенілазетидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=330,3.

Приклад 165

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=372,4.

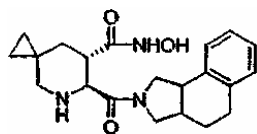
Приклад 166

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[(3-фенілазетидин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=344,4.

Приклад 168

(6S,7S)-6-(1,3,3a,4,5,9b-гексагідро-2H-бензо[e]ізоіндол-2-ілкарбоніл)-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=370,4.

Приклад 169

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-(2-нафтил)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=394,4.

Приклад 170

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(2-тієніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=362,1.

Приклад 171

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-(3-тієніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=350,1.

Приклад 172

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-(2-тієніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=350,2.

Приклад 173

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(2-тієніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=364,1.

Приклад 174

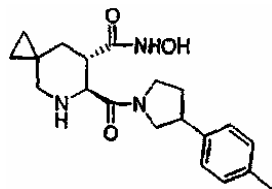
(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-(2-метилфеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=358,2.

Приклад 175

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[3-(4-метилфеніл)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=358,2.

Приклад 176

(6S,7S)-5-ацетил-N-гідроксі-6-[[4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154.

MS(ESI): (M-H)⁺=396,2.

Приклад 177

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(3-тієніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=362,1.

Приклад 178

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[3-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=358,2.

Приклад 179

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(3-тієніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=364,1.

Приклад 180

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154.

MS(ESI): (M+H)⁺=442,2.

Приклад 181

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154.

MS(ESI): (M+H)⁺=462,1.

Приклад 182

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=392,2.

Приклад 183

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дихлорфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=424,1.

Приклад 184

(6S,7S)-6-[[4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI):

(M+H)⁺=492,1.

Приклад 185

(6S,7S)-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-6-[[4-фенілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154.

MS(ESI): (M+H)⁺=437,2.

Приклад 186

(6S,7S)-5-форміл-N-гідрокси-6-[[4-фенілпіперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154.

MS(ESI): (M+H)⁺=387,2.

Приклад 187

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дифторфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=394,2.

Приклад 188

(6S,7S)-6-[[4-(2,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=384,1.

Приклад 189

(6S,7S)-6-[[4-(2,4,5-триметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=398, 2.

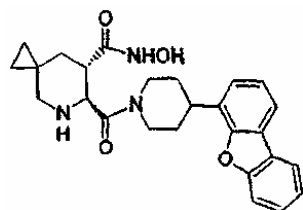
Приклад 190

(6S,7S)-6-[[4-(6-феніл-3-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=434,2.

Приклад 191

(6S,7S)-6-[[4-(дибензо[b,c]фуран-4-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=448,2.

Приклад 192

(6S,7S)-6-[[4-(2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=386,2.

Приклад 193

(6S,7S)-6-[[4-(2,4,5-триметилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=400,2.

Приклад 194

Метил-3-[1-((6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]окт-6-ил)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-ил]-4-метилбензоат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=428,2.

Приклад 195

(6S,7S)-6-[[5-феніл-2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=370,2.

Приклад 196

(6S,7S)-6-[[4-[3-(диметиламіно)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=399,2.

Приклад 197

Метил-3-[1-((6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]окт-6-ил)карбоніл]піперидин-4-ил]-4-метилбензоат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS (ESI): (M+H)⁺=430,2.

Приклад 198

(6S,7S)-6-[[5-фенілазепан-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=372,2.

Приклад 199

(6S,7S)-6-[[4-[3-(диметиламіно)феніл]піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=401,2.

Приклад 200

(6S,7S)-6-[[4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=370,2.

Приклад 201

(6S,7S)-6-[[3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=342,1.

Приклад 202

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=397,2.

Приклад 203

(6S,7S)-6-[[3,3-диметил-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=384,1.

Приклад 204

(6S,7S)-6-[[3,3-диметил-4-фенілпіперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=386,2.

Приклад 205

(6S,7S)-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-6-[[3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS(ESI): (M+H)⁺=420,2.

Приклад 206

Метил-(6S,7S)-7-[[гідроксіаміно]карбоніл]-6-[[3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS(ESI): (M+H)⁺=400,2.

Приклад 207

(6S,7S)-N-гідрокси-5-метил-6-[[3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=356,2.

Приклад 208

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-метилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=397,2.

Приклад 209

(6S,7S)-6-[[4-[3-(бензилокси)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

До суміші трет-бутил-5,6-дигідро-4-(3-гідроксифеніл)піридин-1(2H)-карбоксилату (неочищений, 100мг) і карбонату калію (300мг) у DMF додавали бензилбромід (60мкл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Продукт (60мг) очищали хроматографією Combiflash, використовуючи гексан/етилацетат (макс. EtOAc 10%) з одержанням трет-бутил-4-(3-(бензилокси)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату, що потім перетворювали в кінцеву сполуку, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=462,2.

Приклад 210

(6S,7S)-6-[[4-[3-етилфеніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=384,1.

Приклад 211

(6S,7S)-6-[[4-[3-(етилокси)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-6-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=400,1.

Приклад 212

(6S,7S)-6-[[4-(3-етилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=386,1.

Приклад 213

(6S,7S)-6-[[4-(3-етоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=402,1.

Приклад 214

(6S,7S)-6-[[4-(3-циклопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=396,2.

Приклад 215

(6S,7S)-6-[[4-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=414,2.

Приклад 216

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=416,2.

Приклад 217

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Стадія 1. 4-бром-2-етилбензонітрил

До розчину 4-бром-2-метилбензонітрилу (0,4г, 2,0ммоль) у безводному ТГФ (10мл) повільно додавали LDA (1,3мл, 1,8М в ТГФ) при -78°C та перемішували при цій температурі ще 30 хвилин. До отриманого темно-рожевого розчину при -78°C додавали метилйодид (0,15мл, 2,4ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакцію гасили водою, екстрагували простим ефіром, потім промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували. 4-бром-2-етилбензонітрил (0,34г) очищали хроматографією Combiflash.

Стадія 2. 2-етил-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрил

4-Бром-2-етилбензонітрил перетворювали в 2-етил-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрил, використовуючи стандартну методику сполучення Сузуки.

Стадія 3. (6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, 2-етил-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрил перетворювали в кінцеву сполуку (6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід, MS(ESI): (M+H)⁺=409,2.

Приклад 218

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-етилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=411,2.

Приклад 219

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=409,2.

Приклад 220

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=411,4.

Приклад 221

(6S,7S)-6-[[4-(1,3-бензотіазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Розчин нітриту натрію (0,147г, 2,1ммоль) у воді (1,0мл) повільно додавали до суспензії 6-амінобензотіазолу (0,30г, 2,0ммоль) у HBr (48% в потоці води, 3мл) при 0°C та потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Отриманий розчин потім повільно додавали до розчину бромиду міді (I) (0,435г, 3,0ммоль) у HCl (конц., 5мл) при 0°C. Після додавання суміш перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували, підлюговували надлишковою кількістю аміаку та екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. 6-Бромбензотіазол (0,26г) одержували хроматографією Combiflash і потім перетворювали в кінцеву сполуку, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=413,1.

Приклад 222

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(1-метил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Стадія 1. Тетрафторборат 5-бром-2-метилфенілдіазонію

До суміші 2-метил-5-броманіліну (1,50г) в тетрафторборній кислоті (6,0мл) і воді (4,0мл) при 0-5°C повільно додавали нітрит натрію (0,56г) у воді (2,0мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C, фільтрували, промивали холодною водою, холодним метанолом і ефіром. Суміш потім сушили з одержанням продукту тетрафторборату 5-бром-2-метилфенілдіазонію (1,90г).

Стадія 2. 6-броміндазол

Тетрафторборат 5-бром-2-метилфенілдіазонію (1,50г) порціями додавали до суміші ацетату калію (1,0г) і 18-краун-6 (70мг) у хлороформі (50мл) при кімнатній температурі і потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Отриману суміш фільтрували і промивали хлороформом. Фільтрат концентрували і залишок розчиняли в діетиловому ефірі, потім промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і розчинник видаляли з одержанням продукту 6-броміндазолу (0,9г). Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. 6-бром-1-метиліндазол

6-броміндазол (400мг) розчиняли в метанолі (10мл). До отриманого розчину додавали гідроксид калію (450мг), потім метилйодид (0,50мл) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли діетиловим ефіром, промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Продукт 6-бром-1-метиліндазол (160мг) відділяли від його ізомеру хроматографією Combiflash.

Стадія 4. (6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(1-метил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

6-Бром-1-метиліндазол потім перетворювали в кінцеву сполуку, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=410,2.

Приклад 223

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(1-метил-1H-беюімідазол-6-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=412,3.

Приклад 224

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідротридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азастро[2,5]октан-7-карбоксамід

Стадія 1. 4-бром-2-ізопропілфенол

До перемішаного розчину 2-ізопропілфенолу (2,0г) в оцтовій кислоті (20мл) додавали бромистоводневу кислоту (48%, 10мл) і потім по краплях додавали DMSO (10мл). Суміш перемішували ще 20 хвилин, розбавляли водою та екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт промивали насиченим розчином NaHCO₃, водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували з одержанням продукту 4-бром-2-ізопропілфенолу (2,2г, чистота по ВЕРХ 95%).

Стадія 2. трет-Бутил-4-(4-гідроксі-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,36г), 4-бром-2-ізопропілфенолу (0,3г) в DMF (8,0мл) в атмосфері азоту додавали карбонат калію (0,5г) і PdCl₂dppf (60мг). Суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом, промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Продукт трет-бутил-4-(4-гідроксі-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (0,12г) одержували, використовуючи хроматографію Combiflash.

Стадія 3. трет-бутил-4-(3-ізопропіл-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(4-гідроксі-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,10г) у толуолі (3,0мл) при 0°C додавали триетиламін (85мл) і потім трифтороцтовий ангідрид (60мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш занурювали в насичений розчин NaHCO₃ і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували з одержанням продукту трет-бутил-4-(3-ізопропіл-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,14г, чистота по ВЕРХ 95%).

Стадія 4. Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрилу

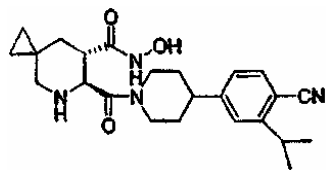
Суміш трет-бутил-4-(3-ізопропіл-4-[[трифторметил]сульфоніл]окси)феніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,14г), ціаніду цинку (65мг) і тетракіс(трифенілфосфін)палладію (0) (25,0мг) в DMF (3,0мл) перемішували при 100°C в атмосфері азоту протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою, екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт промивали водою, насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Трет-бутил-4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (85мг) виділяли хроматографією Combiflash. Виділений продукт розчиняли в мінімальній кількості етилацетату, додавали 4н розчин HCl в діоксані (3,0мл) і перемішували протягом 1 години. Додавали діетиловий ефір (10мл), тверда речовина відфільтровували і промивали простим ефіром з одержанням продукту гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрилу (65мг).

Стадія 5. (6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)бензонітрилу потім перетворювали в кінцеву сполуку, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=423,2.

Приклад 225

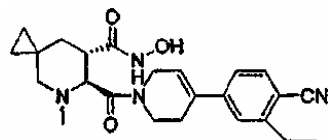
(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=425,2.

Приклад 236

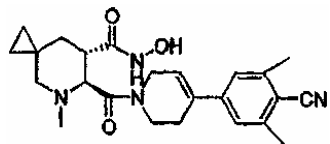
(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): $(M+H)^+ = 423,2$.

Приклад 237

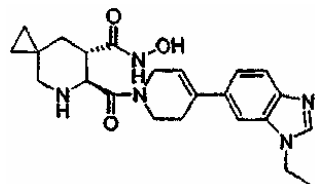
(6S,7S)-6-([4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-N-гідрокси-5-метил-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): $(M+H)^+ = 423,2$.

Приклад 238

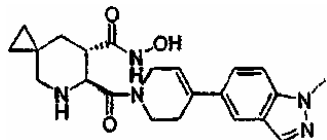
(6S,7S)-N-гідрокси-6-([4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS (ESI): $(M+H)^+ = 424,3$.

Приклад 239

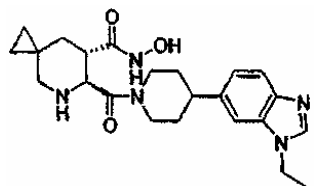
(6S,7S)-N-гідрокси-6-([4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): $(M+H)^+ = 410,2$.

Приклад 240

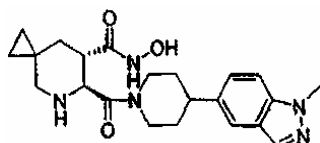
(6S,7S)-N-гідрокси-6-([4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): $(M+H)^+ = 426,2$.

Приклад 241

(6S,7S)-N-гідрокси-6-([4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперидин-1-іл]карбоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід



Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): $(M+H)^+ = 412,2$.

Приклад 242

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[4-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=424,2.

Приклад 243

Тетрагідро-2H-піран-4-іл-(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=554,3.

Приклад 244

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=482,2.

Приклад 245

(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=502,2.

Приклад 246

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=484,2.

Приклад 247

(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=504,2.

Приклад 248

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=476,2.

Приклад 249

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=456,2.

Приклад 250

(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1, MS(ESI): (M+H)⁺=427,5.

Приклад 251

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=485,3.

Приклад 252

(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=505,2.

Приклад 253

Тетрагідро-2H-піран-4-іл-(6S,7S)-6-[[4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=526,3.

Приклад 254

Тетрагідро-2H-піран-4-іл-(6S,7S)-6-[[4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154, MS(ESI): (M+H)⁺=455,3.

Приклад 255

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(3-метил-4-феніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86, MS(ESI): (M+H)⁺=372,1.

Приклад 256

(6S,7S)-6-[[5-(амінокарбоніл)-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31, MS(ESI): (M+H)⁺=386,1.

Приклад 257

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціанофеніл)-5-метил-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=395,2.

Приклад 258

(6S,7S)-6-[[4-(4-ціанофеніл)-3-метилпіперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=397,1.

Приклад 259

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[5-метил-4-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=415,2.

Приклад 260

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[[5-метил-4-(3-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=415,1.

Приклад 262

(6S,7S)-6-[(4-добензо[b,d]фуран-2-іл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=446,1.

Приклад 263

(6S,7S)-6-[(4-добензо[b,d]фуран-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=448,1.

Приклад 264

(6S,7S)-6-[[4-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 31.
MS(ESI): (M+H)⁺=426,1.

Приклад 265

(6S,7S)-6-[[4-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідроксі-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 86.
MS(ESI): (M+H)⁺=428,1.

Приклад 266

Ізопропіл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 56.
MS(ESI): (M+H)⁺=428,1.

Приклад 267

(3S)-тетрагідрофуран-3-іл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 56.
MS(ESI): (M+H)⁺=456,1.

Приклад 268

Циклогексил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 56.
MS(ESI): (M+H)⁺=468,2.

Приклад 269

Тетрагідро-2H-піран-4-іл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 56.
MS(ESI): (M+H)⁺=470,2.

Приклад 270

(5S,6S)-N-гідроксі-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбоксамід

Стадія 1. Одержання (1S,2S,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксициклогексанкарбонової кислоти

Трет-бутил-(1S,2S,5S)-7-оксо-6-оксабіцикло(3,2,1)октан-2-карбоксилат розчиняли в ТГФ-H₂O. Додавали при 0°C LiOH (3екв.) і отриману суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Суміш потім підкисляли до pH~2. Продукт екстрагували EtOAc (x3). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (x1); сушили над MgSO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням (1S,2S,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксициклогексанкарбонової кислоти (кількісний вихід).

Стадія 2. Одержання 2-бензил-1-трет-бутил-(1S,2S,4S)-4-гідроксициклогексан-1,2-дикарбоксилату

(1S,2S,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксициклогексанкарбонову кислоту (1,07г, 4,38ммоль) розчиняли в бензолі (20мл). До розчину при кімнатній температурі додавали бензилбромід і потім DBU. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Отриману суміш гасили 1н розчином HCl і

екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані екстракти промивали 10% розчином лимонної кислоти (x1); насиченим розчином солі (x1) і сушили над MgSO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил(1S,2S,4S)-4-гідроксициклогексан-1,2-дикарбоксилату.

Стадія 3. Одержання 2-бензил-1-трет-бутил(1S,2S)-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилату (1S,2S,4S)-1-трет-бутил-2-бензил-4-гідроксициклогексан-1,2-дикарбоксилат (1,47г, 4,40ммоль) розчиняли в DCM (30мл). До розчину при кімнатній температурі при перемішуванні додавали реагент Dess-Martin. Через 2 години ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Суміш гасили насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і потім екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані екстракти промивали водою (x1), насиченим розчином солі (x1) і сушили над MgSO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищали хроматографією Combiflash і елюїровали EtOAc/гексаном з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил(1S,2S)-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилату.

Стадія 5. Одержання 2-бензил-1-трет-бутил-(1S,2S)-4-метиленициклогексан-1,2-дикарбоксилату

Розчин метилтрифенілфосфонійброміду (1,9г, 5,32ммоль) і біс(триметилсиліл)аміду натрію (1,0М у ТГФ, 5,32мл, 5,32ммоль) у суміші толуол (15мл)/ТГФ (5мл) об'єднували з розчином (1S,2S)-1-трет-бутил-2-бензил-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилату (1,0г, 4,09ммоль) у толуолі (15мл) при -10°C . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин при -10°C та при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ показала, що вихідна речовина витрачена. Суміш розбавляли EtOAc і отриманий розчин промивали водою (x1), насиченим розчином солі (x2) і сушили над MgSO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією Combiflash з одержанням (1S,2S)-1-трет-бутил-2-бензил-4-метиленициклогексан-1,2-дикарбоксилату (0,65г; 1, 97ммоль).

Стадія 6. Одержання 5-бензил-6-трет-бутил-(5S,6S)-спіро(2,5)октан-5,6-дикарбоксилату

До розчину KOH (1,9г) у воді (3мл) ді(етиленигліколь)етилові ефіри (9мл) і етилового ефіру (10мл) у колбі А, додавали трьома порціями 1,0г діазальду. Після додавання першої порції колбу вмішували на попередньо нагріту (60°C) масляну баню для відгону CH_2N_2 , що утворився, який направляли в іншу колбу (В), попередньо охолоджену до близько -15°C та яка містить (1S,2S)-1-трет-бутил-2-бензил-4-метиленициклогексан-1,2-дикарбоксилат (200мг) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (80мг) у простому ефірі (10мл). Через 5 хвилин масляну баню для колби А видаляли. Потім додавали другу порцію діазальду й описану вище процедуру повторювали двічі. По завершенні відгону CH_2N_2 у колбу В за допомогою ефіру, охолодну баню для колби В видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім фільтрували через силікагель, промивали етилацетатом і метиленхлоридом. Фільтрат концентрували. Отриманий залишок являв собою бажаний продукт - 5-бензил-6-трет-бутил-(5S,6S)-спіро(2,5)октан-5,6-дикарбоксилат, що було підтверджено методом ^1H ЯМР. Продукт безпосередньо використовували в реакції на наступній стадії, без додаткового очищення.

Стадія 7. Одержання (5S,6S)-5-((бензилокси)карбоніл)спіро(2,5)октан-6-карбонової кислоти

Продукт, отриманий на попередній стадії 6, перемішували в DCM/TFA (1:1) протягом ночі і потім концентрували з одержанням (5S,6S)-5-((бензилокси)карбоніл)спіро(2,5)октан-6-карбонової кислоти.

Стадія 8. Одержання бензил-(5S,6S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбоксилату (5S,6S)-5-((бензилокси)карбоніл)спіро(2,5)октан-6-карбонову кислоту зі стадії 7 (47мг, 0,16ммоль) розчиняли в DMF (0,7мл). До розчину додавали 1-фенілпіперазин (29мг, 0,18ммоль) і потім BOP (76мг, 0,17ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 10 хвилин додавали DIEA (53мг, 0,41ммоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією з одержанням бензил-(5S,6S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбоксилату.

Стадія 9. Одержання (5S,6S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбонової кислоти

Продукт, отриманий на попередній стадії 8, розчиняли в метанолі. До розчину додавали 5% Pd-BaSO₄. Суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення твердої речовини розчин концентрували досуха (вихід: 30%) з одержанням (5S,6S)-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбонової кислоти.

Стадія 10. Одержання (5S,6S)-N-гідрокси-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбоксаміду

Продукт зі стадії 9 (36мг, 0,105ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (22мг, 0,315ммоль) розчиняли в DMF (0,70мл). До розчину при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 10 хвилин додавали BOP (49мг, 0,11ммоль). Додавали DIEA (61мг, 0,47ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 22мг (5S,6S)-N-гідрокси-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл)спіро(2,5)октан-5-карбоксаміду. Вихід: 44%. MS: M/Z 358,2 (M+H)⁺; 380,2 (M+Na)⁺; 737,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 271

(6S)-N-гідрокси-6-((3R)-3-фенілпіролідін-1-іл)карбоніл)спіро[2,5]октан-5-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 270. MS: M/Z 343,3 (M+H)⁺; 365,2 (M+Na)⁺; 707,3 (2M+Na)⁺.

Приклад 272

(5S,6S)-N-гідрокси-6-[[4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-ил]карбоніл]спіро[2,5]октан-5-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 270. MS: M/Z 417,2 (M+H)⁺.

Приклад 273

(5S,6S)-N-гідрокси-6-[[4-(феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]спіро[2,5]октан-5-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 270. MS: M/Z 355,2 (M+H)⁺; 377,2 (M+Na)⁺; 731,4 (2M+Na)⁺.

Приклад 274

(3S)-тетрагідрофуран-3-іл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[[4-(фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 473,2 (M+H)⁺; 495,0 (M+Na)⁺.

Приклад 275

(3R)-тетрагідрофуран-3-іл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 473,2 (M+H)⁺; 495,2 (M+Na)⁺.

Приклад 276

2-метоксиетил-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро(2,5)октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 461,1 (M+H)⁺; 483,1 (M+Na)⁺.

Приклад 277

(6S,7S)-N-гідроксі-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-(фенілсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 499,1 (M+H)⁺.

Приклад 278

Пропіл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 445,2 (M+H)⁺.

Приклад 279

Ізопропіл-(6S,7S)-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-6-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS: m/z 445,2 (M+H)⁺; 467,2 (M+Na)⁺.

Приклад 280

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=450,2.

Приклад 281

Метил-(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]-7-[(гідроксіаміно)карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-5-карбоксилат

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS(ESI): (M+H)⁺=470,2.

Приклад 282

(6S,7S)-N-гідрокси-6-[[4-(4-ізопропілфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід
Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=400,2.

Приклад 283

(6S,7S)-6-[[4-(3,5-дифторфеніл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-(метилсульфоніл)-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 154. MS(ESI): (M+H)⁺=472,1.

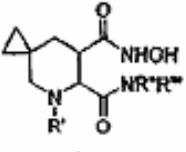
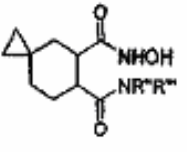
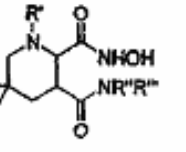
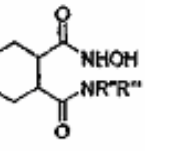
Приклад 284

(6S,7S)-6-[[4-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-N-гідрокси-5-азаспіро[2,5]октан-7-карбоксамід

Зазначену сполуку одержували, використовуючи методики, аналогічно описаним у прикладі 1. MS(ESI): (M+H)⁺=393,1.

Сполука прикладів перераховані нижче в Таблиці.

Таблиця

| | | | |
|--|--|--|---|
|  A |  B |  C |  D |
| Пр. 1-48, 54-78, 80-136, 143-225, 236-269, 271-284 | Пр. 50, 53, 270-273 | Пр. 79 | Пр. 49, 51, 52 |

| Прим. | Ядро | NR"R" | R' | MS:M+H |
|-------|------|--|----|--------|
| 1 | A | 4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | Me | 387,1 |
| 2 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | Me | 373,2 |
| 3 | A | 4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл | Me | 441 |
| 4 | A | 4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл | Me | 387,1 |
| 5 | A | 4-(4-Хлорфеніл)піперазин-1-іл | Me | 407,1 |
| 6 | A | 4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл | Me | 432 |
| 7 | A | 4-фенілпіперидин-1-іл | Me | 372,2 |
| 8 | A | 4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл | Me | 388 |
| 9 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 370 |
| 11 | A | 4-хінолін-2-ілпіперазин-1-іл | Me | 424,3 |
| 12 | A | 4-(2,3-дихлорфеніл) піперазин-1-іл | Me | 441 |
| 13 | A | 4-хінолін-4-ілпіперазин-1-іл | Me | 424,3 |
| 14 | A | 4-(2-метилхінолін-4-іл) піперазин-1-іл | Me | 438,4 |
| 15 | A | 4-(2-фенілетил)піперазин-1-іл | Me | 401,3 |
| 16 | A | 4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл | Me | 373,3 |
| 17 | A | 4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл | Me | 418,3 |
| 18 | A | 4-(2-метоксифеніл) піперазин-1-іл | Me | 403 |
| 19 | A | 4-феноксипіперидин-1-іл | Me | 388,3 |
| 20 | A | 3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл | Me | 344,3 |
| 21 | A | 4,7-дигідротієно[2,3-с]піридин-6(5H)-іл | Me | 350,2 |
| 22 | A | 3-бензилпіролідин-1-іл | Me | 372,3 |
| 23 | A | 4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл | Me | 374,2 |
| 24 | A | 4-(2-піридин-4-ілетил)піперидин-1-іл | Me | 401,3 |
| 25 | A | 4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл | Me | 442,3 |
| 26 | A | 4-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл | Me | 442,3 |
| 27 | A | 1,4'-біпіперидин-1'-іл | Me | 379,3 |
| 28 | A | 4-(піридин-2-ілметил)піперазин-1-іл | Me | 388,3 |
| 29 | A | 4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл | Me | 388,3 |
| 30 | A | 4-(піридин-3-ілметил)піперазин-1-іл | Me | 388,3 |
| 31 | A | 4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 384,1 |
| 32 | A | 4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | H | 373,1 |
| 33 | A | 1,3,4,9-тетрагідро-2H-β-карболін-2-іл | Me | 383 |

| | | | | |
|----|---|--|---------------------|-------|
| 34 | A | 9-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H- β -карболін-2-іл | Me | 396,9 |
| 35 | A | 4-(2-фторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 388 |
| 36 | A | 4-(2-хлорфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 404 |
| 37 | A | 4-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 415,1 |
| 38 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 356 |
| 39 | A | 4-(2-метил-4-нітрофеніл) піперазин-1-іл | H | 418 |
| 40 | A | N-метил-N'-(3-фенілпропіл) аміно | Me | 360,1 |
| 41 | A | ізобутиламіно | Me | 284 |
| 42 | A | 4-(2-нітрофеніл) піперазин-1-іл | Me | 418 |
| 43 | A | N-метил-N'-(ізобутил)аміно | Me | 298 |
| 44 | A | (2-феноксіетил)аміно | Me | 348 |
| 45 | A | 2-(4-метоксифеніл)етиламіно | Me | 362 |
| 46 | A | 4-фенілбутиламіно | Me | 360 |
| 47 | A | 3-(2-окспіролідін-1-іл)пропіламіно | Me | 353 |
| 48 | A | 3,4,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-2(1H)іл | H | 385 |
| 49 | D | 4-(2-метил-4-нітрофеніл)піперазин-1-іл | | 417,2 |
| 50 | B | 4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | | 372,2 |
| 51 | D | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | | 355 |
| 52 | D | 4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | | 372 |
| 53 | B | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | | 355 |
| 54 | A | 3,4,10,10a-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-2 (1H)-іл | H | 371,2 |
| 55 | A | 1,2,4,4a,5,6-гексагідро-3H-піразино[1,2a]хінолін-3-іл | Me | 399 4 |
| 56 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | метокси-карбоніл | 414 |
| 57 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | бензилокси-карбоніл | 490 |
| 58 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | метил-сульфоніл | 434 |
| 59 | A | 3-(3-метоксифеніл)піперидин-1-іл | Me | 402,4 |
| 60 | A | 3-(2-фенілетил)піролідін-1-іл | Me | 386 |
| 61 | A | 4-(3-метоксифеніл)піперидин-1-іл | Me | 402,4 |
| 62 | A | 4-[3-(амінокарбоніл)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 398,9 |
| 63 | A | 4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл | Me | 402,4 |

| | | | | |
|----|---|--|----|-------|
| 64 | A | 4-(3-Фтор-2-метилфеніл) піперазин-1-іл | H | 391,3 |
| 65 | A | 4-(2-метил-3-нітрофеніл) піперазин-1-іл | H | 418,3 |
| 66 | A | 3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл | H | 357,4 |
| 67 | A | N-(4-метоксифеніл)-N'-метиламіно | H | 334 |
| 68 | A | 4-(3-метоксифеніл) піперазин-1-іл | Me | 403 |
| 69 | A | 4-(3-Хлорфеніл) піперазин-1-іл | Me | 407,3 |
| 70 | A | 4-феніл[1,4]діазепан-1-іл | H | 373 |
| 71 | A | 3-метил-4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | H | 387 |
| 72 | A | 4-(3-метоксифеніл) піперидин-1-іл | H | 388,4 |
| 73 | B | 3-фенілпіролідин-1-іл | | 343,3 |
| 74 | A | 4-ізобутирил піперазин-1-іл | H | 353 |
| 75 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 395 |
| 76 | A | 4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніламіно | Me | 475,4 |
| 77 | A | 4-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]феніламіно | H | 461 |
| 78 | A | 4-(4-ціанофеніл) піперазин-1-іл | H | 384 |
| 79 | C | 4-фенілпіперидин-1-іл | H | 358 |
| 80 | A | 4-фенілпіперидин-1-іл | H | 358 |
| 81 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | H | 359 |
| 82 | A | 4-[3-(метоксиметил)феніл]піперидин-1-іл | H | 402 |
| 83 | A | 4-(3-метоксикарбонілфеніл) піперидин-1-іл | H | 416 |
| 84 | A | 3-циклогексилпіролідин-1-іл | H | 350,4 |
| 85 | A | 4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 398,4 |
| 86 | A | 4-(3-ізопропілфеніл) піперидин-1-іл | H | 400,4 |
| 87 | A | 4-(4-пропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 398 |
| 88 | A | 4-(4-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 384,4 |
| 89 | A | 4-(4-етилфеніл) піперидин-1-іл | H | 386 |
| 90 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл) піперазин-1-іл | H | 398 |
| 91 | A | 4-(3-ізопропоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 414,4 |
| 92 | A | 4-(3-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 370,3 |
| 93 | A | 4-(3-метилфеніл) піперазин-1-іл | H | 372,4 |

| | | | | |
|-----|---|--|----|-------|
| 94 | A | 4-(4-трет-бутилфеніл) піперазин-1-іл | H | 415,4 |
| 95 | A | 4-піридин-4-іл піперазин-1-іл | H | 360 |
| 96 | A | 3-бензил піперидин-1-іл | H | 371,9 |
| 97 | A | 5-метокси-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл | H | 346,3 |
| 98 | A | 5-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл | H | 487,4 |
| 99 | A | 5-[(2-метилхінолін-4-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл | Me | 501,4 |
| 100 | A | 5-(бензилокси)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл | H | 422,3 |
| 101 | A | 1,3-дигідро-1'H-спіро[інден-2,4'-піперидин]-1'-іл | H | 384,4 |
| 102 | A | 4-(3-ізопропоксифеніл) піперидин-1-іл | H | 416,4 |
| 103 | A | 4-(2-метил-4-метоксикарбонілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 427,9 |
| 104 | A | 4-(2-метил-4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 414,8 |
| 105 | A | 4-(2-етилфеніл) піперидин-1-іл | H | 385,9 |
| 106 | A | 4-(2-метил-4-метоксикарбонілфеніл) піперидин-1-іл | H | 429,9 |
| 107 | A | 4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 412,2 |
| 108 | A | 4-(3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 412,2 |
| 109 | A | (3R)-3-фенілпіролідин-1-іл | H | 344,1 |
| 110 | A | (3S)-3-фенілпіролідин-1-іл | H | 344,1 |
| 112 | A | 3-[3-(трифторметил)феніл]піролідин-1-іл | H | 412,1 |
| 113 | A | 3-(3-хлорфеніл)піролідин-1-іл | H | 378,1 |
| 114 | A | 3-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл | H | 362,1 |
| 115 | A | 3-(4-фторфеніл)піролідин-1-іл | H | 362,1 |
| 116 | A | 3-(4-хлорфеніл)піролідин-1-іл | H | 378,1 |
| 117 | A | 3-[4-(трифторметил)феніл]піролідин-1-іл | H | 412,1 |
| 118 | A | 3-(4-метоксифеніл)піролідин-1-іл | H | 374,1 |
| 119 | A | 3-(4-феноксифеніл)піролідин-1-іл | H | 436,2 |
| 120 | A | 4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 386,1 |
| 121 | A | 4-(4-ціано-3-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 395,1 |

| | | | | |
|-----|---|--|--|--------|
| 122 | A | 3-(3-метоксифеніл)піролідин-1-іл | H | 374,1 |
| 123 | A | 3-піридин-4-ілпіролідин-1-іл | H | 345,2 |
| 124 | A | 4-(3,5-диметилфеніл)-3,6- лигілпропіридин-1(2H)-іл | H | 384,2 |
| 125 | A | 4-(3-Триформетоксифеніл)-3,6- лигілпропіридин-1(2H)-іл | H | 440,1 |
| 126 | A | 5-(метоксиметил)-4-феніл-3,6- лигілпропіридин-1(2H)-іл | H | 400 |
| 127 | A | 1,4,5,6-тетрагідробензо[f]ізохінолін- 3(2H)-іл | H | 381,9 |
| 129 | A | 4-(5-метокси-2-метилфеніл)-3,6- дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 400,2 |
| 130 | A | 4-(4-метокси-2-метилфеніл)-3,6- дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 400,2 |
| 131 | A | 4-ціано-4-фенілпіперидин-1-іл | H | 383,2 |
| 132 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | етокси- карбоніл | 426,1* |
| 133 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | пропіонокси- карбоніл | 440,2* |
| 134 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | ізопропіоно- ксікарбоніл | 440,2* |
| 135 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | ізобутокси- карбоніл | 454,2* |
| 136 | A | 5-метил-4-феніл-3,6-дигідропіридин- 1(2H)-іл | H | 370 |
| 143 | A | 1,4,4a,5,6,10b- гексагідробензо[f]ізохінолін-3(2H)-іл | H | 384,2 |
| 144 | A | 4-(4-фторфеніл)-3-гідроксипіперидин-1- іл | H | 392,1 |
| 145 | A | 3,3a,8,8a-тетрагідроіндено[1,2-c]пірол- 2(1H)-іл | H | 356,1 |
| 146 | A | 4-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл | H | 441,3 |
| 147 | A | 4-(4-трет-бутил-1,3-тіазол-2- іл)піперидин-1-іл | H | 421,1 |
| 148 | A | 4-метил-4-фенілпіперидин-1-іл | H | 372,2 |
| 149 | A | 4-(4-етил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл | H | 393,1 |
| 150 | A | 3-метил-4-фенілпіролідин-1-іл | H | 358,2 |
| 151 | A | 4-(2-фторфеніл) піперазин-1-іл | H | 377,2 |
| 152 | A | 4-(3,5-диметилфеніл)-3,6- дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 398,1 |
| 153 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | тетрагідро-2H- піран-4- оксикарбоніл | 487,1 |
| 154 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | етоксикарбоніл | 431,2 |
| 155 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | метокси- карбоніл | 417,1 |

| | | | | |
|-----|---|--|------------------|-------|
| 156 | A | 4-піразин-2-ілпіперазин-1-іл | H | 361,2 |
| 157 | A | 4-хінолін-2-ілпіперазин-1-іл | H | 410,1 |
| 158 | A | 3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піролідин-1-іл | H | 398,2 |
| 159 | A | (3R)-3-фенілпіролідин-1-іл | Me | 358,1 |
| 160 | A | (3R)-3-фенілпіролідин-1-іл | метокси-карбоніл | 402,1 |
| 161 | A | 3-піридин-3-ілпіролідин-1-іл | H | 345,1 |
| 162 | A | 3-піридин-2-ілпіролідин-1-іл | H | 345,1 |
| 163 | A | 3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл | H | 358,2 |
| 164 | A | 3-фенілазетидин-1-іл | H | 330,3 |
| 165 | A | 3-метил-3-фенілпіролідин-1-іл | Me | 372,4 |
| 166 | A | 3-фенілазетидин-1-іл | Me | 344,4 |
| 168 | A | 1,3,3a,4,5,9b-гексагідро-2H-бензо[e]ізоіндол-2-іл | H | 370,4 |
| 169 | A | 3-(2-нафтил)піролідин-1-іл | H | 394,4 |
| 170 | A | 4-(2-тієніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 362,1 |
| 171 | A | 3-(3-тієніл)піролідин-1-іл | H | 350,1 |
| 172 | A | 3-(2-тієніл)піролідин-1-іл | H | 350,2 |
| 173 | A | 4-(2-тієніл)піперидин-1-іл | H | 364,1 |
| 174 | A | 3-(2-метилфеніл)піролідин-1-іл | H | 358,2 |
| 175 | A | 3-(4-метилфеніл)піролідин-1-іл | H | 358,2 |
| 176 | A | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Ac | 396,2 |
| 177 | A | 4-(3-тієніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 362,1 |
| 178 | A | 3-фенілпіперидин-1-іл | H | 358,2 |
| 179 | A | 4-(3-тієніл)піперидин-1-іл | H | 364,1 |
| 180 | A | 4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-лигільпропірилин-1(2H)-іл | метокси-карбоніл | 442,2 |
| 181 | A | 4-(3,5-диметилфеніл)-3,6-лигільпропірилин-1(2H)-іл | метан-сульфоніл | 462,1 |
| 182 | A | 4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-лигільпропіридин-1(2H)-іл | H | 392,2 |
| 183 | A | 4-(3,5-дихлорфеніл)-3,6-лигільпропіридин-1(2H)-іл | H | 424,1 |
| 184 | A | 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3,6-лигільпропірилин-1(2H)-іл | H | 492,1 |
| 185 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | метан-сульфоніл | 437,2 |
| 186 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | форміл | 387,2 |
| 187 | A | 4-(3,5-дифторфеніл)піперидин-1-іл | H | 394,2 |
| 188 | A | 4-(2,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 384,1 |
| 189 | A | 4-(2,4,5-триметилфеніл)-3,6-лигільпропіридин-1(2H)-іл | H | 398,2 |
| 190 | A | 4-біфеніл-3-ілпіперидин-1-іл | H | 434,2 |
| 191 | A | 4-добензо[b,d]фуран-4-ілпіперидин-1-іл | H | 448,2 |

| | | | | |
|-----|---|--|------------------|-------|
| 192 | A | 4-(2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл | H | 386,2 |
| 193 | A | 4-(2,4,5-триметилфеніл)піперидин-1-іл | H | 400,2 |
| 194 | A | 4-(3-метоксикарбоніл-6-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 428,2 |
| 195 | A | 5-феніл-2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл | H | 370,2 |
| 196 | A | 4-[3-(диметиламіно)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 399,2 |
| 197 | A | 4-(3-метоксикарбоніл-6-метилфеніл)піперидин-1-іл | H | 430,2 |
| 198 | A | 5-фенілазепан-1-іл | H | 372,2 |
| 199 | A | 4-[3-(диметиламіно)феніл]піперидин-1-іл | H | 401,2 |
| 200 | A | 4-(2-метилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 370,2 |
| 201 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл | H | 342,1 |
| 202 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперидин-1-іл | H | 397,2 |
| 203 | A | 3,3-диметил-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 384,1 |
| 204 | A | 3,3-диметил-4-фенілпіперидин-1-іл | H | 386,2 |
| 205 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл | метансульфоніл | 420,2 |
| 206 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл | метокси-карбоніл | 400,2 |
| 207 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл | Me | 356,2 |
| 208 | A | 4-(4-ціано-3-метилфеніл)піперидин-1-іл | H | 397,2 |
| 209 | A | 4-[3-(бензилокси)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 462,2 |
| 210 | A | 4-[3-етилфеніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 384,1 |
| 211 | A | 4-[3-(етилокси)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 400,1 |
| 212 | A | 4-(3-етилфеніл)піперидин-1-іл | H | 386,1 |
| 213 | A | 4-(3-етоксифеніл)піперидин-1-іл | H | 402,1 |
| 214 | A | 4-(3-циклопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 396,2 |
| 215 | A | 4-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 414,2 |
| 216 | A | 4-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)піперидин-1-іл | H | 416,2 |
| 217 | A | 4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 409,2 |

| | | | | |
|-----|---|--|------------------------------------|-------|
| 218 | A | 4-(4-ціано-3-етилфеніл)піперидин-1-іл | H | 411,2 |
| 219 | A | 4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 409,2 |
| 220 | A | 4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл | H | 411,4 |
| 221 | A | 4-(1,3-бензотіазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 413,1 |
| 222 | A | 4-(1-метил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 410,2 |
| 223 | A | 4-(1-метил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл | H | 412,3 |
| 224 | A | 4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 423,2 |
| 225 | A | 4-(4-ціано-3-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл | H | 425,2 |
| 236 | A | 4-(4-ціано-3-етилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 423,2 |
| 237 | A | 4-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Me | 423,2 |
| 238 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 424,3 |
| 239 | A | 4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 410,2 |
| 240 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл | H | 426,2 |
| 241 | A | 4-(1-метил-1H-індазол-5-іл)піперидин-1-іл | H | 412,2 |
| 242 | A | 4-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | H | 424,2 |
| 243 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл | тетрагідро-2H-піран-4-оксикарбоніл | 554,3 |
| 244 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | метокси-карбоніл | 482,2 |
| 245 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | Метан-сульфоніл | 502,2 |
| 246 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл | Метокси-карбоніл | 484,2 |
| 247 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперидин-1-іл | Метан-сульфоніл | 504,2 |
| 248 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперидин-1-іл | Метан-сульфоніл | 476,2 |
| 249 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-іл | Метокси-карбоніл | 456,2 |
| 250 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл | H | 427,5 |
| 251 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл | Метокси-карбоніл | 485,3 |
| 252 | A | 4-(1-етил-1H-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл | Метан-сульфоніл | 505,2 |

| | | | | |
|-----|---|---|--|-------|
| 253 | A | 4-(4-ціано-2-метилфеніл)піперазин-1-іл | тетрагідро-2Н-піран-4-оксикарбоніл | 526,3 |
| 254 | A | 4-(1-етил-1Н-бензімідазол-6-іл)піперазин-1-іл | тетрагідро-2Н-піран-4-оксикарбоніл | 455,3 |
| 255 | A | 3-метил-4-фенілпіперидин-1-іл | H | 372,1 |
| 256 | A | 5-(амінокарбоніл)-4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 386,1 |
| 257 | A | 4-(4-ціанофеніл)-5-метил-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 395,2 |
| 258 | A | 4-(4-ціанофеніл)-3-метилпіперидин-1-іл | H | 397,1 |
| 259 | A | 5-метил-4-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 415,2 |
| 260 | A | 5-метил-4-(3-нітрофеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 415,1 |
| 262 | A | 4-дибензо[b,d]фуран-2-іл-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 446,1 |
| 263 | A | 4-дибензо[b,d]фуран-2-ілпіперидин-1-іл | H | 448,1 |
| 264 | A | 4-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | H | 426,1 |
| 265 | A | 4-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)піперидин-1-іл | H | 428,1 |
| 266 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл | ізопропіоно- ксикарбоніл | 428,1 |
| 267 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл | (3S)-тетрагідро- фуран-3- оксикарбоніл | 456,1 |
| 268 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл | циклогексо- ксикарбоніл | 468,2 |
| 269 | A | 3-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл | тетрагідро-2Н- піран-4- оксикарбоніл | 470,2 |
| 270 | B | 4-фенілпіперазин-1-іл | | 358,2 |
| 271 | B | (3R)-3-фенілпіролідин-1-іл | | 343,3 |
| 272 | B | 4-(2-метил-4-нітрофеніл) піперазин-1-іл | | 417,2 |
| 273 | B | 4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-іл | | 355,2 |
| 274 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | (3S)-тетрагідро- фуран-3- оксикарбоніл | 473,2 |
| 275 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | (3R)-тетрагідро- фуран-3- оксикарбоніл | 473,2 |

| | | | | |
|-----|---|---|-------------------------|-------|
| 276 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | 2-метоксietоксикарбоніл | 461,1 |
| 277 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | фенілсульфоніл | 499,1 |
| 278 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | пропіоноксикарбоніл | 445,2 |
| 279 | A | 4-фенілпіперазин-1-іл | ізопропіоноксикарбоніл | 445,2 |
| 280 | A | 4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | метоксикарбоніл | 450,2 |
| 281 | A | 4-(3,5-дифторфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл | метансульфоніл | 470,2 |
| 282 | A | 4-(4-ізопропілфеніл) піперазин-1-іл | H | 400,2 |
| 283 | A | 4-(3,5-дифторфеніл)піперидин-1-іл | метансульфоніл | 472,1 |
| 284 | A | 4-(4,5-диметил-1,3-Тіазол-2-іл)піперидин-1-іл | H | 393,1 |

*М-Н

Здатність нових сполук за даним винаходом інгібувати металопротеази можна визначити, використовуючи прийнятні методи досліджень, наприклад, високопродуктивні методи досліджень. Наприклад, засіб може бути випробуваний за допомогою аналізу позаклітинної ацидифікації, аналізу припливу кальцію, аналізу зв'язування з лігандом або аналізу хемотаксису. Нижче приводяться приклади аналізів.

Аналіз TNF α

У деяких варіантах втілення здатність сполук за даним винаходом діяти як інгібітори продукування TNF α ; можна визначити, використовуючи наступну процедуру. 100мкМ розчин досліджуваного інгібітору або його розведення інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO₂ з клітинами THP-1 (моноцити людини), суспендованими в середовищі RPMI 1640 і 20мкМ β -меркаптоетанолу, при щільності клітин 1x10⁶/мл і стимулювали за допомогою LPS. Через 18 годин супернатант аналізували, визначаючи рівень TNF α , використовуючи комерційно доступний набір ELISA. Активність у присутності 0,1мм інгібітору або його розведенні порівнювали з активністю в контрольному зразку, що не містить інгібітору, і результати представляли у вигляді концентрації інгібітору, що забезпечує 50% інгібування продукування TNF α .

Аналіз PBMC для вимірювання активності TNF α

Лейкофорец одержували від (Biological Specialties, Colmar PA) нормальних, які не одержували лікарського засобу (без аспірину, ібупрофену, NSAID) і т.д.) донорів. У 50-мл конічну пробірку (VWR, NJ) додавали 20мл крові і 20мл стерильного 0,9% фізіологічного розчину (Baxter Healthcare, Dearfield, IL) і ретельно змішували. Використовували підшар 10мл бляшок, які не містили ендотоксину, у розчині фіколу (Pharmacia, Uppsala, Sweden) і обертання при 3000об./хв. протягом 30 хвилин. Видаляли шар лейкоцитів і промивали 50мл 0,9% фізіологічного розчину. Клітини підраховували і додавали 0,250мл до 96-ямкового планшету (Costar/Corning VWR, NJ) при 2x10⁶клітин/мл, у середовищі RPMI 1640 (Gibco BRL). Додавали сполуку і попередньо інкубували з клітинами протягом 10хв. до додавання LPS (Calbiochem, CA) при 1мкг/мл протягом 5 годин. Збирали супернатант і аналізували на продукування TNF α стандартним сендвіч-методом ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). Інгібуючу активність сполук визначали щодо клітин, культивованих тільки з LPS.

Аналіз активності Her-2 шедази

Клітинну лінію раку молочної залози людини BT474 (ATCC, Manassas, Va) висівали при 2x10⁴ клітин/ямку в 100мл у 96-ямковий планшет (Costar/Corning VWR, NJ) у середовищі RPMI 1640 (In Vitrogen, Carlsbad, CA), що містить 10% фетальну сироватку теляти (Hyclone, Lenexa, KS), і інкубували протягом ночі при 37°C, 5% CO₂. На наступний ранок середовище видаляли і знову додавали свіже середовище при 100мл/ямку. Сполуку додавали в прийнятних концентраціях і клітини інкубували протягом 72 годин при 37°C, 5% CO₂. Супернатант потім видаляли і або аналізували відразу ж, або зберігали при -20°C до його використання в аналізі. Супернатанти аналізували при розведенні 1/20 на інгібування Her-2 шедази, використовуючи комерційний ELISA (Oncogene Research, San Diego, CA)). Інгібуючу активність сполук визначали відносно клітин, культивованих без додавання сполуки.

In Vitro аналізи ADAM і MMP

За винятком ADAM17 і MT1-MMP, усі рекомбінантні людські MMP і ADAM одержували від R&D Systems (Minneapolis, MN). Їх номери в каталозі наступні: MMP1 (901-MP), MMP2 (902-MP), MMP3 (513-MP), MMP7 (907-MP), MMP8 (908-MP), MMP9 (911-MP), MMP 10 (910-MP), MMP 12 (919-MP), MMP 13 (511-MM), ADAM9 (939-AD) і ADAM10 (936-AD). MT1-MMP одержували від US Biological (Swampcott, MA), номер у каталозі M2429. ADAM17 свині одержували із селезінки свині та очищали в лабораторії.

Флуорогенний пептидний субстрат, (7-метоксикумарин-4-іл)ацетил-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-динітрофеніл]-L-2,3-діамінопропіоніл)-Ala-Arg-NH₂, одержували від R&D Systems, номер у каталозі ES001. Його використовували як субстрат для MMP1, MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP12, MMP13 і MT1-MMP аналізів. Флуорогенний пептидний субстрат, (7-метоксикумарин-4-іл)ацетил-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(2,4-динітрофеніл)-NH₂, одержували від R&D Systems, номер у каталозі ES002. Його використовували як субстрат для MMP3 і MMP10 аналізів. Флуорогенний пептидний субстрат, (7-метоксикумарин-4-іл)-ацетил-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-(3-[2,4-динітрофеніл]-L-2,3-діамінопропіоніл)-Arg-Ser-

Ser-Ser-Arg-NH₂, одержували від R&D Systems, номер у каталозі ES003. Його використовували як субстрат для ADAM9, ADAM10 і ADAM17 аналізів.

Буферні умови для аналізу: Як правило, буферні умови для аналізу вибирають на основі отриманої ферментативної активності. Конкретні буферні умови для аналізу в загальному являли собою наступні. Для MMP1, MMP2, MMP3, MMP7 і MMP12, буфер для аналізу містив 50mM Tricine, 10mM NaCl, 10mM CaCl₂, 1,0mM ZnCl₂, pH 7,4. Для MMP8 і MMP13 буфер для аналізу містив 50mM Tricine, 10mM NaCl, 10mM CaCl₂, 1,0mM ZnCl₂, 0,001% Brij35, pH 7,4. Для MMP9 і MMP10 буфер для аналізу містив 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 10mM CaCl₂, 0,001% Brij35, pH 7,5. Для MT1-MMP буфер для аналізу містив 100mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 10mM CaCl₂, 0,001 Brij35, pH 7,5. Для ADAM9 буфер для аналізу містив 25mM Tris, 2,5mM ZnCl₂ і 0,001% Brij35, pH 9,0. Для ADAM10 буфер для аналізу містив 25mM Tris, 2,5mM ZnCl₂ і 0,005% Brij35, pH 9,0. Для ADAM17, буфер для аналізу містив 25mM Tris, 2,5mM ZnCl₂ і 0,001 Brij35, pH 9,0.

Для активації ферментів MMP 10 або 20мкг ліофілізованих Pro-MMP розчиняли в 100мкл води. До Pro-MMP додавали 100mM вихідного розчину ацетату п-амінофенілрутути (APMA) у DMSO з одержанням кінцевої концентрації 1,0mM. Pro-MMP інкубували з APMA при 37°C протягом часу, зазначеного нижче. Для MMP1, MMP7 і MMP8 час інкубації складав 1 годину. Для MMP 10 і MMP 13 час інкубації складав 2 години. Для MMP3 і MMP9 час інкубації складав 24 години.

В основному, 5mM вихідний розчин сполуки одержували в DMSO. Здійснювали 2-кратне серійне розведення, виходячи з визначеної концентрації, з одержанням планшета зі сполукою. 1,0мкл сполуки в DMSO переносили з планшета, що містить сполуку, в аналітичний планшет. Розчин ферменту одержували в буфері для аналізу з концентрацією, зазначеною нижче. Розчин субстрату одержували в буфері для аналізу з концентрацією 20мкМ. 50мкл розчину ферменту додавали в аналітичний планшет. Аналітичний планшет інкубували протягом 5 хвилин. Потім в аналітичний планшет додавали 50мкл розчину субстрату. Планшет захищали від світла і інкубували при кімнатній температурі або 37°C протягом часу, зазначеного нижче. Реакцію зупиняли додаванням 10мкл 500mM розчину EDTA. Планшет зчитували на планшетрідері при збудженні 320nm і випромінюванні 405nm. Відсоток інгібування розраховували для кожної концентрації, і значення ІК50 одержували шляхом побудови кривої. Конкретні умови для кожного аналізу були наступними: концентрація ферменту MMP1 1000нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP2 200нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP3 1000нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP7 100нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP8 500нг/мл, кімнатна температура, 2 години інкубації; концентрація ферменту MMP9 100нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP10 1000нг/мл, кімнатна температура, 2 години інкубації; концентрація ферменту MMP12 200нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту MMP13 200нг/мл, кімнатна температура, 1,5 години інкубації; концентрація ферменту MT1-MMP 200нг/мл, кімнатна температура, 1 година інкубації; концентрація ферменту ADAM9 4000нг/мл, інкубація при 37°C протягом 6 годин; концентрація ферменту ADAM10 700нг/мл, інкубація при 37°C протягом 6 годин; концентрація ферменту ADAM17 600нг/мл, інкубація при 37°C протягом 1 години.

Аналіз MMP2

5mM вихідний розчин сполуки одержували в DMSO. Планшет із сполукою одержували шляхом 2-кратного розведення для 11-точкової кривої, з найвищою концентрацією 500мкМ. 1мкл розчину сполуки в DMSO переносили з планшета, що містить сполуку, в аналітичний планшет. Розчин ферменту одержували в буфері для аналізу з концентрацією 10нг/50мкл. Розчин субстрату одержували в буфері для аналізу з концентрацією 20мкМ. 50мкл розчину ферменту додавали в аналітичний планшет. Аналітичний планшет інкубували протягом 5 хвилин. Потім в аналітичний планшет додавали 50мкл розчину субстрату. Планшет захищали від світла і інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням 10мкл 500mM розчину EDTA. Планшет зчитували на планшетрідері при збудженні 320nm і випромінюванні 405nm.

Аналіз MMP3

5mM вихідний розчин сполуки одержували в DMSO. Планшет із сполукою одержували шляхом 2-кратного розведення для 11-точкової кривої, з найвищою концентрацією 500мкМ. 1мкл розчину сполуки в DMSO переносили з планшета зі сполукою в аналітичний планшет. Розчин ферменту одержували в буфері для аналізу з концентрацією 50нг/50мкл. Розчин субстрату одержували в буфері для аналізу з концентрацією 20мкМ. В аналітичний планшет додавали 50мкл розчину ферменту. Аналітичний планшет інкубували протягом 5 хвилин. У ямки, використовувані для одержання фонових значень для порівняння, додавали 10мкл 500mM розчину EDTA. Потім в аналітичний планшет додавали 50мкл розчину субстрату. Планшет захищали від світла і інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням 10мкл 500mM розчину EDTA. Планшет зчитували на планшетрідері при збудженні 320nm і випромінюванні 405nm.

Аналіз MMP12

5mM вихідний розчин сполуки одержували в DMSO. Планшет зі сполукою одержували шляхом 2-кратного розведення для 11-точкової кривої, з найвищою концентрацією 500мкМ. 1мкл розчину сполуки в DMSO переносили з планшета зі сполукою в аналітичний планшет. Розчин ферменту одержували в буфері для аналізу з концентрацією 10нг/50мкл. Субстрат, розчин ((7-метоксикумарин-4-іл)ацетил-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-динітрофеніл]-L-2,3-діамінопропіоніл)-Ala-Arg-NH₂), одержували в буфері для аналізу з концентрацією 20мкМ. В аналітичний планшет додавали 50мкл розчину ферменту. Аналітичний планшет інкубували протягом 5 хвилин. У ямки, використовувані для одержання фонових значень для порівняння, додавали 10мкл 500mM розчину EDTA. Потім в аналітичний планшет додавали 50мкл розчину субстрату. Планшет захищали від світла і інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням 10мкл 500mM розчину EDTA. Планшет зчитували на планшетрідері при збудженні 320nm і випромінюванні 405nm.

Аналіз ADAM10

5mM вихідний розчин сполуки одержували в DMSO. Планшет зі сполукою одержували шляхом 2-кратного розведення для 11-точкової кривої, з найвищою концентрацією 500мкМ. 1мкл розчину сполуки

DMSO переносили з планшета зі сполукою в аналітичний планшет. Розчин ферменту одержували в буфері для аналізу з концентрацією 100нг/50мкл. Субстрат, розчин ((7-метоксикумарин-4-іл)ацетил-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-(3-[2,4-динітрофеніл]-L-2,3-діамінопропіоніл)-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH₂), одержували в буфері для аналізу з концентрацією 20мкм. 50мкл розчину ферменту додавали в аналітичний планшет. Аналітичний планшет інкубували протягом 5 хвилин. Потім в аналітичний планшет додавали 50мкл розчину субстрату. Планшет захищали від світла і інкубували при 37°C протягом 4 годин. Реакцію зупиняли додаванням 10мкл 500мМ розчину EDTA. Планшет зчитували на планшетридері при збудженні 320нМ і випромінюванні 405нМ.

Аналіз ADAM15

ADAM15 можна аналізувати таким же шляхом, як і ADAM10 [див., наприклад, Fourie et al., J Biol Chem. 2003, 278(33), 30469-77]. Коротко, пептидний субстрат, що містить флуоресцентний барвник і гасник флуоресценції, одержували шляхом мічення одного кінця флуоресцентним барвником, а іншого кінця - барвником, що гасить. Розщеплення пептиду під дією ADAM15 можна виміряти по збільшенню інтенсивності флуоресценції в результаті зменшення просторової близькості барвника, що гасить, до флуоресцентного барвника.

Активність сполук

Сполуки за даним винаходом мають значення ІК₅₀ у межах від близько 5нМ до близько 10мкмМ, визначене для цільового інгібування при дослідженні з використанням, щонайменше, одного з зазначених вище in vitro аналізів.

Аналіз In Vivo

Для вимірювання протипухлинної активності інгібіторів металопротеаз використовували як естроген-залежні (MCF-7 і BT-474), так і незалежні (MDA-MB-435) клітинні лінії раку молочної залози людини в експериментах з використанням ксенотрансплантату в імунокомпроментованих мишей (BALB/c nude і SCID/bg). Пухлини BT-474 були отримані із субклону батьківських клітин BT-474 від ATCC (BT-474-SC1), що вибирали на основі їх підвищеної здатності до пухлиноутворення і швидкості росту, і для простоти вони зазначені як BT-474. У моделях пухлини BT-474 і MCF-7 гранули з уповільненим вивільненням естрогену (Innovative Research of America) вводили підшкірно (s.c.) у бік кожної миші за 24 години до інокуляції пухлинних клітин. Для всіх моделей зазначену кількість клітин поєднували з BD Matrigel™ у співвідношенні 1:1 безпосередньо перед імплантацією. Через день після імплантації естрогенових гранул 2x10⁶ BT-474 клітин вводили шляхом підшкірної ін'єкції у верхню бічну частину кожної миші. MCF-7 були утворені шляхом підшкірної імплантації 5x10⁶ клітин, що вводяться шляхом ін'єкції подібним чином. Для пухлинних клітин MDA-MB-435, клітини 2x10⁶ вводили шляхом підшкірної ін'єкції в бік мишей BALB/c nude. Для всіх моделей пухлини вимірювали щотижня і їх об'єм розраховували за формулою [об'єм=(довжинаxширина²):2]. Після того як середній об'єм пухлини в необхідній кількості мишей досягав потрібної величини (звичайно >150мм³), мишей рандомізовано розподіляли по групах обробки, що включає, як правило, від 6 до 10 мишей. Тварин потім обробляли досліджуваною сполукою або носієм шляхом внутрішньочеревинної або підшкірної імплантації осмотичного мінінасосу на 7-28 днів для досягнення контролю бажаного впливу сполуки шляхом зміни швидкості течії, яка забезпечується насосом, і/або концентрації сполуки усередині насоса. Розмір пухлин і маса тіла (показник здоров'я тварини) відслідковували щотижня. Також брали зразки крові в період функціонування осмотичних насосів і плазму відокремлювали (центрифугуванням) і зберігали при -80°C для наступного фармакокінетичного аналізу.

Способи лікування, дози і композиції

Сполуки за даним винаходом можна вводити ссавцям, таким як людина, але їх також можна вводити й іншим ссавцям, таким як тварини, що потребують ветеринарної допомоги, наприклад, домашні тварини (наприклад, собаки, кішки і т. п.), сільськогосподарські тварини (наприклад, корови, вівці, свині, коні і т. п.) і лабораторні тварини (наприклад, щури, миші, морські свинки і т. п.). Ссавці, що підлягають лікуванню способами за даним винаходом, можуть бути ссавцями чоловічої або жіночої статі, у яких бажана модуляція активності металопротеаз матрикса. Термін "модуляція" охоплює антагонізм, агонізм, частковий антагонізм і/або частковий агонізм.

У даному описі термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість розглянутої сполуки, що викликає біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварину або людину, який домагається дослідник, ветеринар, лікуючий лікар або інший клініцист.

Сполуки за даним винаходом вводять у терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання, наприклад, такого як ревматоїдний артрит. Терапевтично ефективна кількість сполуки являє собою таку кількість, що забезпечує інгібування одного або декількох процесів, опосередковуваних металопротеазами, у суб'єкта, що страждає захворюванням, пов'язаним з аберантною активністю металопротеаз. Альтернативно, терапевтично ефективна кількість сполуки являє собою кількість, необхідну для досягнення бажаного терапевтичного і/або профілактичного ефекту, наприклад, кількість, що забезпечує запобігання захворювання або зниження симптомів, пов'язаних із захворюванням, що пов'язане з аберантною активністю металопротеаз.

Даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з небажаною активністю металопротеаз у ссавця. У деяких варіантах втілення небажана активність металопротеаз пов'язана з артритом, раком (таким як рак молочної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, рак товстої кишки, рак шлунку, рак підшлункової залози, гліома і т. п.), серцево-судинними захворюваннями, шкірними захворюваннями, запальними або алергічними станами. В інших варіантах втілення даний винахід забезпечує спосіб інгібування патологічних змін, опосередкованих підвищеним рівнем металопротеаз у ссавців.

Сполуки, розкриті в даній заявці, корисні для лікування захворювань, патологічних станів і розладів, зв'язаних з активністю металопротеаз, наприклад, шляхом модуляції (наприклад, такий як інгібування або антагонізм) металопротеаз, включаючи металопротеази матрикса (МНР), ADAM, ADAM-TS і шедази, що у патологічних випадках можуть викликати руйнування матрикса, шедінг ("злизування") поверхнево-клітинних білкових ектодоменів і/або синтез TNF. У наступних варіантах втілення сполуки за даним

винаходом модулюють металопротеази матрикса (наприклад, MMP12, MMP14, MMP3, MMP2 або MMP9), члени сімейства ферментів ADAM, включаючи TNF α -конвертазу, ADAM10, ADAM15, ADAM17, і шедazi, такі як Her-2 шедazi, що зв'язується з гепарином EGF шедazi. Сполуки за даним винаходом можуть модулювати активність ферментів ADAM, що, як вважають, є відповідальними за вивільнення і шедінг ("злушчування") розчинних рецепторів (наприклад, CD30 і рецепторів для TNF), молекул адгезії (наприклад, L-селектин, ICAM-1, фібрoneктин), факторів росту і цитокінів (наприклад Fas ліганд, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF IL-6, IL-1, TSH і M-CSF) і рецепторів факторів росту (наприклад, членів сімейства EGFR, таких як Her-2 і Her-4), які залучені в патогенез різних типів раку, включаючи рак молочної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, рак товстої кишки, рак шлунку, рак підшлункової залози, гліому. Відповідно, сполуки за даним винаходом можуть бути корисні для лікування захворювань і розладів, пов'язаних з активністю кожної з зазначених вище мішеней.

Захворювання або стани людини або інших видів, які можна лікувати за допомогою модуляторів металопротеаз за даним винаходом, включають, але не обмежуються цим: запальні або алергійні захворювання і стани, включаючи респіраторні алергійні захворювання, такі як астма, алергійний риніт, алергійні легеневі захворювання, алергійний пневмоніт, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Well), еозинофільні пневмонії (наприклад, синдром Loeffler, хронічна еозинофільна пневмонія), еозинофільний фасцит (наприклад, синдром Shulman), алергійну реакцію уповільненого типу, інтерстиціальні легеневі захворювання (ILD) (наприклад, ідіопатичний фіброз легень, або ILD, пов'язаний з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, анкілозуючим спондилітом, системним склерозом, синдромом Sjogren, поліміозитом або дерматоміозитом); системну анафілаксію або алергійні реакції, алергію на лікарські засоби (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорины), синдром еозинофілії-міалгії, викликаний ін'єкцією неочищеного триптофану, алергії на укуси комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, тяжка міастенія, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тироїдит, хвороба Бехчета; відторгнення трансплантату (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантату або хворобу трансплантату-проти-хазяїна; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродерму; псоріаз (включаючи Т-клітинноопосередкований псоріаз) і запальні дерматози, такі як дерматит, екзема, атопічний дерматит, алергійний контактний дерматит, кропивниця; васкуліт (наприклад, некротизуючий, шкірний і алергійний васкуліт); еозинофільний міозит, еозинофільний фасцит; пухлинні захворювання, такі як рак молочної залози і типи раку з інфільтрацією лейкоцитів у шкіру або органи. Можна лікувати інші захворювання або стани, де необхідно інгібувати небажані запальні реакції, включаючи, але не обмежуючи цим, реперфузійні ушкодження, атеросклероз, деякі злоякісні гематологічні захворювання, індуковану цитокінами токсичність (наприклад, септичний шок, ендотоксичний шок), поліміозит і дерматоміозит.

Сполуки, представлені в даному винаході, можна вводити в таких пероральних дозованих формах, як таблетки, капсули (кожна з яких включає композицію з уповільненим або розрахованим за часом вивільненням), пігулки, порошки, гранули, еліксири, настойки, суспензії, сиропи та емульсії. Їх також можна вводити у формі для внутрішньовенного (болюс або інфузія), внутрішньочеревинного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, і всі такі використовувані дозовані форми добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики. Їх можна вводити окремо, але звичайно вводять з фармацевтичним носієм, що вибирають у залежності від вибраного шляху введення та відповідно до стандартної фармацевтичної практики.

Дози, що вводяться, для сполук за даним винаходом, звичайно, змінюються в залежності від відомих факторів, таких як фармакодинамічні характеристики конкретного засобу і спосіб його введення; метаболічна стабільність, швидкість виведення з організму, комбінація з іншими лікарськими засобами і тривалість дії такої сполуки; вид, вік, стать, стан здоров'я, умови лікування і маса реципієнта; характер і вага симптомів; тип супутнього лікування; частота прийому лікарського засобу; конкретний шлях введення, функція нирок і печінки пацієнта і бажаний ефект. Лікуючий лікар або ветеринар може визначити і призначити ефективну кількість лікарського засобу, який необхідно для запобігання, уповільнення або зупинки розвитку конкретного розладу, яких необхідно лікувати.

Як правило, добова пероральна доза кожного активного інгредієнта при використанні для одержання зазначених ефектів складає від близько 0,0001 до близько 1000мг/кг маси тіла, переважно від близько 0,001 до близько 100мг/кг маси тіла в день, і найбільше переважно від близько 0,1 до близько 20мг/кг/день. Для внутрішньовенного застосування найбільш кращі дози складають від близько 0,1 до близько 10мг/кг/хвилину при постійній швидкості уливання. Для перорального введення композиції, переважно, поставляють у формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000 міліграм активного інгредієнта, зокрема, 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 і 1000,0 міліграм активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дози для пацієнта, що підлягає лікуванню. Сполуки можна вводити за схемою 1-4 рази в день, переважно один або два рази в день.

Сполуки за даним винаходом також можна вводити у формі для інтраназального введення шляхом місцевого застосування прийнятих інтраназальних носіїв або черезшкірним шляхом, використовуючи пластири для черезшкірного введення. При введенні у формі черезшкірних систем доставки, схема введення дози лікарського засобу, звичайно, припускає його безперервне, а не переривчасте введення.

Сполуки за даним винаходом типово вводять у суміші з прийнятними фармацевтичними розріджувачами, ексципієнтами або носіями (узагальнено зазначені в даному описі як фармацевтичні носії), прийнятим чином вибраними в залежності від передбачуваної форми введення, тобто пероральні таблетки, капсули, еліксири, сиропи і т. п., і відповідно до традиційної фармацевтичної практики.

Наприклад, для перорального введення у формі таблеток або капсул активний компонент лікарського засобу можна поєднувати з пероральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальцій фосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт і т. п. Для перорального введення в рідкій формі, компоненти перорального лікарського засобу можна поєднувати з пероральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і т. п. Крім того, коли це бажано або необхідно, також можна

включати в суміш прийнятні зв'язуючі, лубриканти, дезінтегранти і барвники. Прийнятні зв'язуючі включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або β-лактоза, підсолоджувачі, природні і синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски і т. п. Лубриканти, використовувані в таких дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т. п. Дезінтегранти включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і т. п.

Сполуки за даним винаходом також можуть поставлятися для використання пацієнтом у вигляді ліпосомних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатошарові везикули. Ліпосоми можна одержати з різних фосфоліпідів, таких як холістерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки за даним винаходом також можна зв'язувати з розчинними полімерами, використовуваними як носіїв, що доставляють лікарський засіб до мішені. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізін, заміщений пальмітсиловими залишками. Крім того, сполуки за даним винаходом можна зв'язувати з класом полімерів, які біо розкладаються, що використовують для забезпечення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімерами полімолочної і полігліколевої кислоти, поліепсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацеталами, полідигідропіранами і зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Прийнятні для введення дозовані форми для сполук за даним винаходом можуть містити від близько 0,1 міліграм до близько 100 міліграм активного інгредієнта на одиницю дозованої форми. У таких фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно присутній у кількості приблизно 0,5-95%мас., у розрахунку на загальну масу композиції.

Желатинові капсули також можна використовувати як дозовану форму, і вони можуть містити активний інгредієнт і порошкоподібні носії, такі як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота і т. п. Подібні розріджувачі можна використовувати для одержання спресованих таблеток. І таблетки, і капсули можна виготовляти у вигляді продуктів уповільненого вивільнення, що забезпечують безперервне вивільнення лікарського засобу протягом декількох годин. Спресовані таблетки можуть мати цукрове покриття або плівкове покриття, що маскує який-небудь неприємний смак і захищає таблетку від атмосферного впливу, або можуть мати ентросолюбільне покриття для селективного розкладання в шлунково-кишковому тракті.

При використанні рідких дозованих форм для перорального введення, вони можуть містити барвник або віддушку, щоб бути більш привабливими для пацієнта.

Як правило, прийнятними носіями для парентеральних розчинів є вода, прийнятне масло, фізіологічний розчин, водний розчин декстрази (глюкози) і відповідні розчини цукрів і гліколи, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Розчини для парентерального введення, переважно, містять водорозчинну сіль активного інгредієнта, прийнятні стабілізатори і, якщо необхідно, буферні речовини. Прийнятними стабілізаторами є антиокислювачі, такі як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, використовувані окремо або в сполученні. Також використовують лимонну кислоту і її солі і натрієву сіль EDTA. Крім того, парентеральні розчини можуть містити консерванти, такі як бензалконійхлорид, метил- або пропіл-парабен і хлорбутанол. Прийнятні фармацевтичні носії описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартному довіднику в галузі фармакології.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути також у формі емульсії масло-в-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, маслинова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або суміші таких речовин. Прийнятні емульгатори можуть являти собою природні смоли, наприклад, смола акації або смола трагаканту, природні фосфатиди, наприклад, соєві боби, лецитин складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані з жирних кислот і гекситангідридів, наприклад, сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксietиленсорбітанмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі та віддушки.

Сполуки за даним винаходом також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Такі композиції можна одержати змішуванням лікарського засобу з прийнятним неподразнюючим ексципієнтом, що являє собою тверду речовину при звичайній температурі, але при ректальній температурі є рідким, і тому розплавляється в прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Такі речовини являють собою масло какао і поліетиленгліколи.

Для місцевого введення використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії і т.д., що містять сполуки за даним винаходом. Як використано в даному описі, місцеве застосування часто також припускає розчини або рідини для полоскання рота.

Фармацевтичні композиції і способи за даним винаходом можуть також включати інші терапевтично активні сполуки, що звичайно застосовують для лікування зазначених вище патологічних станів.

Ілюстративними прикладами фармацевтичних дозованих форм, які можна використовувати для введення сполук за даним винаходом, є наступні:

Капсули

Велику кількість окремих капсул можна одержати шляхом заповнення складаються з двох частин твердих желатинових капсул так, щоб кожна містила 50 міліграм порошкоподібного активного інгредієнта, 100 міліграм лактози, 25 міліграм целюлози і 3 міліграми стеарату магнію.

М'які желатинові капсули

Можна одержати суміш активного інгредієнта в харчовій олії, такий як соєва олія, бавовняна олія або маслинова олія, і ввести її за допомогою нагнітального поршневого насоса в желатин з утворенням м'яких желатинових капсул, що містять 75 міліграм активного інгредієнта. Капсули варто промити і висушити.

Таблетки

Таблетки можна одержати з використанням традиційної процедури так, щоб дозована одиниця містила 75 міліграм активного інгредієнта, 0,15 міліграм колоїдного діоксиду кремнію, 4 міліграм стеарату магнію,

250 міліграм мікрокристалічної целюлози, 9 міліграм крохмалю і 75 міліграм лактози. Можна наносити прийнятні покриття, добре відомі фахівцям у даній галузі, для поліпшення смаку і відстрочки абсорбції.

Форми для ін'єкцій

Парентеральні композиції, прийнятні для введення шляхом ін'єкції, можна одержати шляхом перемішування 1,0%мас. активного інгредієнта в 8% розчині (за обсягом) пропіленгліколю і води. Розчин необхідно зробити ізотонічним за допомогою хлориду натрію і стерилізувати.

Суспензія

Водну суспензію для перорального введення можна одержати таким чином, щоб кожні 5мл суспензії містили 75мг тонко подрібненого активного інгредієнта, 150мг натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, 3,75мг бензоату натрію, 0,75г розчину сорбіту, U.S.P. і 0,015мл ваніліну.

Усі патенти, патентні заявки і публікації, на які посилаються в даній заявці, включені за допомогою посилання у всій їх повноті для всіх цілей і в тому обсязі, як якщо б кожен окремий патент, патентна заявка або публікація були окремо зазначені.

Не дивлячись на те, що багато які розкриті в даній заявці форми даного винаходу складають кращі на даний момент варіанти його втілення, можливі і багато інших форм, і інші деталі кращих варіантів втілення, і інші можливі варіанти втілення не повинні розглядатися як його обмеження. Повинно бути зрозумілим, що використовувані в даному описі терміни є лише описовими, а не обмежувальними, і що можуть бути різні зміни і безліч еквівалентів без відступу від суті й обсягу заявленого винаходу.